

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Depression und oxidativer Stress

*Veränderungen erythrozytärer zytosolischer Kupfer-Zink-
Superoxiddismutasen und Glutathionperoxidase-1-
Aktivitäten im Zusammenhang mit der Psychopathologie
und dem Therapieverlauf bei Patienten während einer
depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren
affektiven Störung*

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Vigilius Berthold

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Peter Zill

Mitberichterstatter: PD Dr. Florian Seemüller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Richard Musil

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	4
1.1 <i>Depression</i>	6
1.1.1 Definition der Depression nach DSM IV und ICD-10	6
1.1.2 Klassifikation depressiver Störungen nach ICD-10	7
1.1.3 Epidemiologie	8
1.1.4 Verlauf und klinische Outcome Kriterien	9
1.1.5 Therapieoptionen	11
1.1.6 Ätiologie und Pathogenese	16
1.1.7 Oxidativer Stress	22
1.2 <i>Oxidierende Spezies und Antioxidantien</i>	23
1.2.1 Oxidierende Spezies und zelluläre Schäden	23
1.2.2 Antioxidative Schutzmechanismen	24
1.2.3 Genetische Variabilität der untersuchten Enzyme	30
1.2.4 Oxidativer Stress im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern	31
1.3 <i>Oxidativer Stress und Depression</i>	31
1.4 <i>Fragestellung</i>	32
2. Material und Methoden	33
2.1. <i>Studiendesign und Vorgehensweise</i>	33
2.2. <i>Studienteilnehmer</i>	34
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung	34
2.2.2 Aufklärung und Einverständnis der Patienten	35
2.2.3 Ethikvotum	35
2.2.4 Deklaration von Helsinki	35
2.3 <i>Psychometrische Testverfahren</i>	36
2.3.1 Basisdokumentation (BADO)	36
2.3.2 Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)	37
2.3.3 Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)	40
2.3.4 Clinical Global Impression-Scale (CGI)	42
2.3.5 Beck Depression Inventory (BDI)	43
2.3.6 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)	45
2.3.7 Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)	46
2.4 <i>Laborchemische Analysen</i>	47
2.4.1 Materialgewinnung	47
2.4.2 Bestimmung der Superoxiddismutase (SOD) Enzym-Aktivität	47
2.4.3 Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität (GPx)	50
2.4.4 Bestimmung der Single Nucleotide Polymorphismen rs1050450 (599 C/T; Pro200Leu) im Glutathion Peroxidase Gen (GPx-1) und rs4880 (Ala16Val) im Mangan Superoxid Dismutase Gen (MnSOD)	50
2.5 <i>Statistik</i>	51
3. Ergebnisse	53
3.1 <i>Stichprobenbeschreibung</i>	53
3.1.1 <i>Drop Outs</i>	54
3.2 <i>Übersicht über anamnestiche bzw. demographischen Daten des Patientenkollektivs</i>	55
3.3 <i>Ergebnisse der Enzymaktivitäten von Probanden im Vergleich zu Kontrollen</i>	57
3.3.1 <i>SOD Gesamt</i>	58
3.3.2 <i>GPx Gesamt</i>	59
3.4 <i>Auswertungsergebnisse der Enzymaktivitäten zu den drei Messzeitpunkten</i>	61

3.4.1 Veränderungen der SOD-Aktivitäten bei depressiven Patienten im Untersuchungsverlauf	61
3.4.2 Veränderungen der GPx-Aktivitäten bei depressiven Patienten im Untersuchungsverlauf	63
3.4.3 Veränderungen der Gesamtpunktwerte psychometrischer Tests im Untersuchungsverlauf	64
3.5.2. Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von Responder/Non-Responder Status	71
3.5.3. Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von Remitter/Non-Remitter Status	76
3.6. <i>Vergleich der Enzymaktivitäten mit den Gesamtpunktwerten in psychometrischen Tests zu den drei Messzeitpunkten</i>	78
3.6.1 Vergleich der Ausprägungsgrade depressiver Symptome nach HAM-D-Skala mit den Blutwerten zu den Messzeitpunkten	78
3.6.2 Vergleich der Ausprägungsgrade depressiver Symptome nach BDI-Skala mit den Blutwerten zu den Messzeitpunkten	81
3.6.3. Korrelation der HAM-D-Scores mit den Enzymaktivitäten zu den Messzeitpunkten	83
3.6.4 Korrelation der BDI-Scores mit den Enzymaktivitäten zu den Messzeitpunkten	85
3.6.5. Vergleich der Gesamtpunktscores von BDI- und HAM-D-Skala hinsichtlich der Ausprägung depressiver Symptome	87
3.6.6 Vergleich der Scores von SOD und GPx und der Veränderung der psychometrischen Skalen	88
3.7 <i>Ergebnisse der Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von ICD-10 Diagnosen</i>	92
3.8 <i>Assoziation zwischen Genotyp und Enzym-Aktivität</i>	94
3.8.1 Genotyp des SOD2 –Gens (rs4880, Val16Ala) und SOD-Aktivität	94
3.8.2 Genotyp des GPx 1-Gens (rs1050450, Pro200Leu) und GPx Aktivität	94
4. Diskussion	95
4.1 <i>Vergleich der mittleren Blutwerte von Patienten und Kontrollen</i>	95
4.2 <i>Enzymaktivitäten depressiver Patienten zu den drei Messzeitpunkten und im Untersuchungsverlauf der Studie</i>	97
4.3 <i>Klinischer Verlauf</i>	99
4.3.1 Veränderung der Summenwerte psychometrischer Tests im Untersuchungsverlauf	99
4.4 <i>Blutparameter im Untersuchungsverlauf hinsichtlich Ausprägungsgrad depressiver Symptome</i>	101
4.5 <i>Korrelationen der Enzymaktivitäten mit psychometrischen Tests zu den einzelnen Messzeitpunkten</i>	102
4.6 <i>Blutwerte in Abhängigkeit vom Therapieansprechen</i>	103
4.6.1 Early Responder/Non-Early-Responder	103
4.6.2 Responder/Non-Responder	104
4.6.3 Remitter/Non-Remitter	104
4.7 <i>Auswertung der SOD und GPx-Aktivitäten in Abhängigkeit von ICD-10 Diagnosen</i>	105
4.8 <i>Ausprägung und Verteilung des SOD und GPx-1 Polymorphismus im Kollektiv</i>	106
4.9 <i>Limitationen und methodische Einschränkungen</i>	107
5. Zusammenfassung	108
6. Danksagung	110
Tabellenverzeichnis	126
Abbildungsverzeichnis	128

Abkürzungsverzeichnis

$1O_2$	Singulärer Sauerstoff
ClO^-	Hypochlorid
$\bullet HOO$	Hydroxylradikal
$O_2^{\bullet -}$	Superoxid Anion
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANOVA	Analysis of Variance
AD	Alzheimer Disease
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BDI	Beck Depression Inventory
BADO	Basisdokumentation
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CGI	Clinical Global Impression Scale
CH	Chorea Huntington
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
Cu	Kupfer
COX	Cyclooxygenase
DNA	Desoxyribonucleid Acid
DST	Dexamethason Suppressionstest
DSM	Diagnostical and Statistical Manual
DS	Down Syndrom
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Fe	Eisen
GPx	Glutathionperoxidase
GR	Glutathionreduktase
GSH	Freies Glutathion
GSSH	Glutathiondisulfid

GCP	Good Clinical Practice
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
CAT	Catalase
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
	Hypothalamus-Hypophysen-
HPA	Nebennierenrinden Achse
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HTT	Hydroxytryptamintransporter
IL	Interleukin
ICD-10	International Classification of Diseases
ICC	Intra-Class Korrelationskoeffizient
l	Liter
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Li	Lithium
	Montgomery Asberg Depression Rating
MADRS	Scale
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanz Tomographie
MS	Multiple Sklerose
NA	Noradrenalin
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
NADP	Nikotinamidadeninnukleotidphosphat
nmol	Nanomol
Mn	Mangan
ml	Milliliter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	p-Wert
Pro	Prolin
Leu	Leucin
RNS	Radikale Stickstoffspezies

ROS	Radikale Sauerstoffspezies
PD	Parkinson Disease
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SOD	Superoxiddismutase
SA	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
	Serotonin-Noradrenalin
SNRI	Wiederaufnahmehemmer
Ala	Alanin
SPSS	Superior Performing Software System
T	t-Wert
TCA	Tricyclische Antidepressiva
UKU	Utvalg for Kliniske Undersogelser
Val	Valin
U	Units
Zn	Zink
ZNS	Zentrales Nervensystem
μmol	Mikromol
TNF	Tumornekrosefaktor
TPH	Tryptophanhydroxylase
r	Korrelationskoeffizient

1. Einleitung

Seit der Antike gibt es Spekulationen über die biologischen Ursachen von depressiven Zuständen. Bereits um 400 v. Chr. prägte Hippokrates von Kos den Begriff „Melancholie“, der im angelsächsischen Sprachraum noch immer als Bezeichnung für die schwerste Form von Depression verwendet wird. Hippokrates, der als Begründer der Medizin als Wissenschaft gilt, entwickelte die Humoralpathologie, welche davon ausging, dass Störungen der Stimmungsregulation durch einen Überschuss an schwarzer Galle ausgelöst werden [1].

Emil Kraepelin rätselte noch 1921 über die „zum grössten Teil von äusseren Faktoren unabhängige“ [2] Depression, die daher auch oft als Zustand der „Traurigkeit ohne Grund“ [3, 4] beschrieben wurde. In der modernen Literatur wurde die schwarze Galle des Hippokrates durch andere „Säfte“ wie Cortisol, Monoamine oder freie Radikale ersetzt, trotzdem ist auch heute die Pathogenese der Depression nach wie vor ungeklärt. Momentan erfolgt die Diagnosestellung einer Depression mit einer Kombination aus psychometrischen Patienteninterviews, Checklisten und Selbsteinschätzungsfragebögen. Diese beruhen im Wesentlichen auf einer Liste von Symptomen und Diagnoseschlüsseln, welche aus dem International Catalogue of Diseases (ICD-10) sowie der vierten und fünften Ausgabe des Diagnostical and Statistical Manual (DSM IV/5) abgeleitet wurde. Die Verwertbarkeit und Objektivität dieser symptomorientierten Diagnosestellung wird diskutiert [5, 6]. Das subjektive Empfinden des Patienten, seine Beschreibung der Symptome und die klinische Erfahrung des behandelnden Arztes bleiben die Grundlage der Diagnose. Die große Anzahl und Schwankungsbreite der Symptome erschwert eine exakte Diagnosestellung und die objektive Beurteilung des Behandlungserfolgs. Die Grenzen zwischen noch gesund oder schon krank sind daher in der Psychiatrie oft fließender als in anderen medizinischen Fachgebieten. Aus diesem Grund ist es wünschenswert einen leicht zu erhebenden Parameter zu etablieren, der die subjektive Symptomatik durch einen objektiven Biomarker bestätigt. Biomarker sind Indikatoren normaler biologischer Prozesse, pathologischer Prozesse oder pharmakologischer Antworten auf eine therapeutische Intervention, die objektiv gemessen und ausgewertet werden können [7]. Sie besitzen das Potential einige der

Probleme zu lösen, die mit der symptomorientierten Diagnostik in der Psychiatrie einhergehen. Im medizinischen Alltag werden Biomarker verwendet, um das Vorliegen einer Erkrankung nachzuweisen oder auszuschließen (diagnostische Biomarker). Außerdem wurden Biomarker für die Kontrolle von Therapieerfolgen (treatment response Biomarker) entwickelt und um optimale Behandlungsoptionen (Behandlungs Biomarker) oder den Ausbruch zukünftiger Erkrankungen (prädiktive Biomarker) vorherzusagen [8-10].

Es wurden verschiedene biologische Veränderungen im Zusammenhang mit Depression beobachtet, ohne bisher einen zuverlässigen biochemischen oder morphologischen Parameter zu identifizieren, der für diagnostische Zwecke oder die Verlaufsbeurteilung geeignet wäre.

Über das letzte Jahrzehnt zeigten mehrere Studien sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und depressiven Episoden [11-13]. Oxidativer Stress wird als molekularer Hauptmediator primärer Stressoren, inklusive physischem [14] oder sozialem Stress [15] diskutiert und induziert relativ charakteristische und messbare biochemische Reaktionen [16]. Ein vielversprechender Ansatz die Relevanz von oxidativem Stress in der Pathogenese der Depression zu untersuchen, liegt in der Analyse von Veränderungen der antioxidativen Schutzmechanismen bei depressiven Individuen [17, 18].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis von potentiellen Veränderungen der wichtigsten enzymatischen antioxidativen Abwehrmechanismen im Verlauf einer depressiven Episode.

1.1 Depression

1.1.1 Definition der Depression nach DSM IV und ICD-10

Das Diagnostical and Statistical Manual IV (DSM-IV) der American Psychiatric Association 1994 beruht im Wesentlichen auf der Beschreibung von Krankheitsbildern an Hand der Beobachtung von Symptomen, sowie deren Häufigkeit und Dauer. Die vierte Ausgabe des DSM klassifiziert die Depression als affektive Störung und verlangt für die korrekte Diagnose das Vorliegen von fünf der insgesamt neun Symptome, die für mindestens zwei Wochen bestehen müssen. Die depressive Episode ist als eine mit gedrückter Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und Antriebsminderung einhergehende, aktivitätshemmende, psychische Störung definiert [19]. Obwohl bei fast allen Betroffenen somatische Symptome auftreten, sind diese für die formale Diagnose von untergeordneter Bedeutung. Stehen die körperlichen Beschwerden im Vordergrund, kann zusätzlich ein somatisches Syndrom diagnostiziert werden.

Hauptdiagnosekriterien:

- I. Gedrückte Stimmung
- II. Verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit
- III. Verlust von Interesse und Freude

Nebendiagnosekriterien:

- IV. Gefühle der Wertlosigkeit und Verlust von Selbstvertrauen
- V. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- VI. Suizidgedanken, erfolgte suizidale Handlungen
- VII. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven

Somatisches Syndrom:

- VIII. Appetitminderung
- IX. Schlafstörungen

Im Jahr 2013 löste die fünfte Version des Diagnostical and Statistical Manuals die vierte Ausgabe (DSM-IV) ab. Wesentliche Änderungen zu dem DSM-IV betreffen neben der Aufnahme neuer Diagnosen, der Integration von Krankheitsbildern und strengeren Diagnosekriterien für bestimmte Störungen auch eine Einteilung in

leichte, mittlere und schwere Erkrankungsgrade. Für detailliertere Informationen sei an dieser Stelle auf die offizielle DSM-5 Website (<http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>) verwiesen.

Depressive Episoden werden nach ICD-10 ebenfalls in die Ausprägungsgrade leicht, mittelgradig und schwer eingeteilt. Eine leichte depressive Erkrankung liegt vor, wenn mindestens zwei Haupt- und Nebendiagnosekriterien erfüllt sind. Eine mittelgradige Depression besteht bei zwei Haupt- und mindestens drei Nebendiagnosesymptomen. Die Diagnose einer schweren depressiven Episode kann gestellt werden wenn alle drei Hauptsymptome und vier Nebensymptome vorliegen [20].

1.1.2 Klassifikation depressiver Störungen nach ICD-10

Die Symptome depressiver Störungen sind in ihrer Ausprägung und Dauer sehr verschieden. Dies führte zu Unterteilungen nach der Dauer und dem Verlauf, der aktuellen klinischen Symptomatik, dem Schweregrad, mit oder ohne psychotischen Merkmalen oder dem Auftreten anderer Störungen, sowie begleitenden psychiatrischen oder nichtpsychiatrischen Komorbiditäten.

Nach dem ICD-10 werden vier Hauptgruppen unterschieden:

F 31: Bipolare affektive Störung- Charakterisiert durch wechselnde manische und depressive Stimmungslage in Abständen von kurzer (rapid cycling) oder längerer Dauer.

F 32: Depressive Episode- Diese kann als einmaliges Ereignis unterschiedlichen Schweregrades (leicht, mittelschwer, schwer) mit einer Dauer von mindestens zwei Wochen auftreten oder nach zwei Episoden in eine

F 33: Rezidivierende depressive Störung übergehen. Ängste oder psychotische Symptome können die einzelnen Episoden prägen.

F 34: Anhaltende affektive Störung- Diese kann als Dysthymia durch eine dauerhaft gedrückte Stimmungslage charakterisiert sein, erfüllt aber nicht das Vollbild einer Depression. Dasselbe gilt für die Zylothymia, die eine dauerhaft labile Stimmungslage zwischen gedrückt und hypoman zeigt ohne aber die Ausprägung einer echten Bipolaren Störung zu erreichen.

Daneben gibt es noch eine Einteilung in Subtypen wie die atypische Depression, welche durch ein ausgeprägtes Schlafbedürfnis, einem Gefühl körperlicher Schwere und Hyperphagie gekennzeichnet ist. Die affektive Schwingungsfähigkeit ist noch erhalten und Betroffene sind empfindlich gegenüber Zurückweisungen.

Organische Depressionen können bei neurodegenerativen und endokrinen Erkrankungen auftreten oder durch Substanzabusus ausgelöst werden. Bei kardiovaskulären Erkrankungen sind Depressionen deutlich häufiger zu beobachten als in der Normalbevölkerung und stellen einen prognostisch relevanten Komplikationsfaktor dar [21].

1.1.3 Epidemiologie

Die WHO hat die Unipolare Depression als einen der Hauptgründe für Einschränkungen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit identifiziert [22].

Die Angaben für die Lebenszeitprävalenz in den Vereinigten Staaten schwanken zwischen 6% [23] und 25% [24], wobei das Frau zu Mann Verhältnis bei ca. 5:2 liegt [20].

Neuere Studien in den USA gehen davon aus, dass rund 17% der Bevölkerung einmal in ihrem Leben eine depressive Episode erleben werden [25, 26].

Etwa 3,2 % der Frauen und 1,9% aller Männer der Weltbevölkerung leiden gemäß der „Global Burden of Disease 2000 Study“ gegenwärtig an einer Depression [27].

Laut WHO wird die unipolare Depression im Jahr 2030 die höchste Krankheitslast bezogen auf Berufsunfähigkeit und Mortalität darstellen.

In den USA übersteigen die jährlichen Kosten der Depression 36 Milliarden Dollar, von denen 11,7 Milliarden auf Fehlzeiten und 24,5 Milliarden auf reduzierte Arbeitsleistung entfallen [28].

Auch bei effektiver Therapie liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einer depressiven Episode bei 50%, nach zwei Episoden bei 70% und nach drei Episoden schon bei 90% [29, 30].

Selbstmordgedanken und Suizidversuche stellen ein Diagnosekriterium für Depression dar und tatsächlich entwickeln 40% aller depressiven Patienten über 17 Jahre hinweg Selbstmordgedanken [31]. Während Selbstmord in der allgemeinen Bevölkerung für nur 1-2% der jährlichen Todesfälle verantwortlich ist, nehmen sich 6-10% der Menschen mit Depression das Leben. Durchschnittlich wurde bei 60% der Selbstmordopfer zu Lebzeiten oder postmortem eine Depression diagnostiziert [32].

Diese Zahlen machen deutlich wie wichtig eine schnelle Diagnosestellung und wirksame Behandlung sowohl für die Patienten und deren Angehörige, als auch für die Gesundheitssysteme sind.

1.1.4 Verlauf und klinische Outcome Kriterien

Depression wurde lange Zeit als akute und selbstlimitierende Erkrankung angesehen. Inzwischen ist klar, dass Depression für viele Individuen eine lebenslange Erkrankung darstellt [33]. Eine erhöhte Anfälligkeit und Rezidivgefahr von Depressionen sowie schlechtere Verläufe weisen Individuen mit folgenden Risikofaktoren auf: frühkindlicher Missbrauch, weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter bei Erstmanifestation (>60 Jahre), positive Familienanamnese, mehrere depressive Episoden (> 3) in der Vergangenheit, schlechte Symptomkontrolle bei der Erhaltungstherapie, zusätzlicher Angst- oder Suchterkrankung sowie langer Dauer der einzelnen Episoden [33, 34]. Der Verlauf und die Prognose für Depression ist maßgeblich von dem initialen Therapieansprechen und der Anzahl bisheriger Episoden des erkrankten Individuums abhängig. Um den Verlauf und Wandel einer depressiven Erkrankung zu beschreiben wurde von einer Task Force der MacArthur Stiftung empfohlen folgende Begriffe zu verwenden [35]: Episode, Response, Remission und Rezidiv.

Ein Großteil depressiver Erkrankungen verlaufen in Episoden, wobei eine Episode als das Vorliegen einer bestimmten Anzahl von Symptomen über einen gewissen Zeitraum definiert ist [33].

Ein Teil der Patienten bleibt jedoch chronisch depressiv. Eine chronische Depression liegt vor, wenn die Symptome einer Depression über zwei oder mehr Jahre anhalten. Bei prospektiven Studien waren circa 12% der Patienten 5 Jahre nach Diagnosestellung immer noch depressiv, nach zehn Jahren waren es noch 7% [36]. Wichtig für den Verlauf und die Prognose einer depressiven Erkrankung ist sowohl eine frühe multimodale antidepressive Therapie als auch eine Erhaltungstherapie nach Remission für mindestens vier bis sechs Monate nach dem initialen Therapieansprechen.

Falls keine Effekte der Pharmakotherapie eintreten spricht man von Therapieresistenz. Diese liegt definitionsgemäß vor, wenn depressive Syndrome bei Behandlung mit mindestens zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkschwerpunkt in adäquater Dosierung über eine Dauer von jeweils mindestens vier Wochen unbeeinflusst bleiben [37].

Als Early-Responder werden diejenigen Patienten bezeichnet, welche in üblichen Rating-Skalen bereits nach zwei Wochen eine Reduktion der Scores um mindestens 20% des Ausgangswertes aufweisen, während Non-Early-Responder in diesem Zeitraum eine weniger signifikante Besserung der depressiven Symptomatik in Rating-Skalen erfahren. In Studien variieren die Cut-Off Werte für Early-Improvement von 20-40%. Für die vorliegende Arbeit wurden als Definition 40% Symptomreduktion in psychometrischen Tests innerhalb von zwei Wochen antidepressiver Therapie gewählt. Bei Early-Improvern treten Suizidgedanken mit 3 mal geringerer Wahrscheinlichkeit in der Montgomery-Asberg Rating Scale for Depression (MADRS) und bis 3,4 mal geringerer Wahrscheinlichkeit mit der Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) auf als bei Non-Early-Improvern (genaue Erläuterungen zu psychometrischen Testverfahren siehe 2.3). Dies ist angesichts der Tatsache, dass bis zu 15% depressiv Erkrankte Selbstmord begehen, äußerst wichtig. Außerdem scheinen Early-Improver auch insgesamt signifikant weniger pessimistische Gedanken zu haben [38].

Von Response spricht man, wenn sich die Gesamtpunktezahl einer wiederholten psychometrischen Testung um 50% des Initialen Scores reduziert hat [39].

Folglich werden Patienten mit einer Reduktion von weniger als 50% der Krankheitsaktivität im zeitlichen Verlauf als Non-Responder bezeichnet. Für unsere Untersuchung wurde Response als 50%ige Reduktion in der HAM-D und BDI Skala (Beck Depression Inventory) innerhalb des sechswöchigen Beobachtungszeitraum definiert. Eine Remission beschreibt die Rückbildung der depressiven Symptomatik unter den Cut-Off Gesamtpunktwert ab dem für die jeweilige Skala das Vorliegen einer Depression definiert ist (siehe Beschreibung der einzelnen psychometrischen Skalen). Diese Patientengruppe bezeichnet man als Remitter.

Insbesondere scheint Early-Response mit besseren Chancen für eine Remission assoziiert zu sein und wird deshalb im klinischen Alltag als wichtiger Prädiktor für Verlauf und Prognose gewertet.

Über 80% der Menschen, die in der Vergangenheit an Depression erkrankt waren, werden aber weitere depressive Episoden im Sinne von Rezidiven erleiden [40].

Der meist wiederkehrende Verlauf mit Gefahr der Chronifizierung und eine hohe Mortalität sind von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten.

Unter adäquater Behandlung erholen sich etwa 1/3 der depressiven Patienten zumindest zeitweise vollständig, bei 1/3 tritt eine teilweise Besserung ein und bei 1/3 bleibt die Therapie wirkungslos [30, 41].

1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie einer depressiven Episode basiert im Wesentlichen auf frühzeitiger medikamentöser und psychotherapeutischer Intervention, sowie einer langfristigen Erhaltungstherapie. Im Folgenden werden die gängigen psychopharmakologischen Wirkstoffklassen und psychotherapeutischen Ansätze in der Therapie der Depression in Kürze erläutert. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zentraler Empfehlungen zur therapeutischen Vorgehensweise, wenn eine Depression diagnostiziert wird. Für detaillierte Behandlungsalgorithmen und Informationen zur Pharmakotherapie sei auf die aktuellen S3 Leitlinien verwiesen [42]. Grundsätzlich erfolgt die Therapie multimodal mit pharmakologischen sowie psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Verfahren.

Zentrale Empfehlungen der S3-NV-Leitlinie (Empfehlungsgrad)
Aktiv-abwartende Begleitung <ul style="list-style-type: none">• Bei einer leichten depressiven Episode kann, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung, zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden. (Grad C)• Bei Symptomstagnation bzw. -verschlechterung nach 14 Tagen sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden. (Grad C)
Antidepressiva <ul style="list-style-type: none">• Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden. (Grad C)• Bei akuten mittelgradigen depressiven Episoden sollte eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden. (Grad A)• Bei akuten schweren depressiven Episoden Kombinationsbehandlung (Antidepressivum und Psychotherapie). (Grad A)• Bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut. (Grad C)
Psychotherapie <ul style="list-style-type: none">• Bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden gleichwertig zur Therapie mit Antidepressiva. (Grad A)• Bei akuten schweren Depressionen als Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie. (Grad A)• Bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression ist eine Kombinationstherapie (Psychotherapie und Antidepressiva) einer Monotherapie überlegen. (Grad A)
„Red Flags“ <ul style="list-style-type: none">• Nach 3–4 Wochen Erfolglosigkeit bei allen Therapien Veränderung des therapeutischen Vorgehens. (Bei älteren Patienten nach 6 Wochen)• Nach 6 Wochen erfolgloser hausärztlicher Behandlung Überweisung.• Nach 3 Monaten erfolgloser Psychotherapie Überweisung zum Facharzt.

Tabelle 1: Zentrale Therapieempfehlung der S3 NV Leitlinie

1.1.5.1 Psychopharmakotherapie

Hypothesen über den Wirkungsmechanismus von Antidepressiva basieren hauptsächlich auf der Annahme, dass sie die physiologische Funktion noradrenerger, serotonerger und dopaminerger Neurotransmittersysteme wiederherstellen [43]. Allerdings sind bereits wenige Stunden nach Einnahme von Antidepressiva erhöhte Neurotransmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt nachweisbar, eine Reduktion depressiver Symptome tritt hingegen erst Wochen später ein [44, 45]. Heute geht man nicht mehr von einer isolierten Veränderung, sondern von einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter aus, wobei vor allem die Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren eine große Rolle spielt [46].

Verschiedene alternative Forschungsarbeiten über die Pathophysiologie der Depression befassen sich mit Faktoren wie Genetik, immunologischer Aktivierung und einem Ungleichgewicht zwischen oxidativem Stress und antioxidativen Abwehrmechanismen. Zahir et al. zeigten im Jahre 2006, dass Stress durch Immobilisation bei Ratten zu signifikanten Reduktionen von Glutathion Konzentrationen und SOD-Aktivitäten führte und dass eine Behandlung mit Antidepressiva die Spiegel von Antioxidantien und antioxidative Enzymaktivitäten normalisierte [47]. Antidepressiva könnten somit oxidativen Stress reduzieren und die antioxidative Kapazität verbessern [48-52].

Berk et. al. wiesen nach, dass N-Acetylcystein (N-ACC), ein potentes Antioxidanz, welches eine Induktion von Glutathion durch Steigerung der Glutathionperoxidase-Aktivität bewirkt, die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva signifikant verstärken könnte [53, 54].

Die Wirksamkeit moderner Antidepressiva ist jedoch begrenzt, wie die bekannte STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) Studie zeigte. Initial wurden Remissionsraten von nur 28-33% erreicht und diese Raten sanken sogar noch bei initialem Therapieversagen [41].

1.1.5.1.1. Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

1987 wurde der erste selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin entwickelt. Seitdem stellt diese Wirkstoffklasse die erste Wahl in der pharmakologischen Therapie der Depression dar. Obwohl in den letzten zwei Jahrzehnten viele neuartige SSRIs entwickelt worden sind, unterscheiden sie sich in

ihrer antidepressiven Potenz nicht wesentlich [33]. Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin haben eine vergleichbare Wirksamkeit zu SSRIs, den am häufigsten verordneten Antidepressiva [55, 56].

Sogenannte Dual Uptake Inhibitoren (SNRI) wie Venlafaxin oder Duloxetin, die primär serotonerg und in höheren Dosierungen auch noradrenerg wirken, scheinen einen gewissen Zusatzeffekt gegenüber den rein serotonerg wirkenden Substanzen zu besitzen [57, 58].

1.1.5.1.2. Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Imipramin als Prototyp der Trizyklica und erstes Antidepressivum wurde in den 1950er Jahren entdeckt. Es wurden sedierende (Amitriptylin), antriebsneutrale (Desipramin) und antriebssteigernde (Imipramin) Trizyklica beschrieben, was therapeutisch bei den unterschiedlichen Antriebsstörungen einer Depression (agitiert vs. antriebsgehemmt) genutzt wird. Die Wirksamkeit, gemessen an Therapieansprechen und Remission, ist mit der von SSRI vergleichbar. Aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung und geringeren Rezeptorselektivität wurden Trizyklica durch SSRIs jedoch weitgehend ersetzt. Sowohl Trizyklica als auch SSRIs können EKG Veränderungen im Sinne von Herzrhythmusstörungen verursachen, die einen Therapieabbruch nötig machen können [21].

1.1.5.1.3. Alpha 2 Rezeptor Blocker

Der heutzutage im klinischen Alltag am weitesten verbreitete alpha2-Rezeptorblocker ist Mirtazapin. Diese Substanz entfaltet ihre antidepressive Wirkung indem sie den präsynaptischen alpha2-Rezeptor blockiert und dadurch vermehrt Noradrenalin und Dopamin in bestimmten Hirnregionen freisetzt. Außerdem wirkt sie über die Blockade von Histaminrezeptoren schlafanstoßend und kann unerwünschte Nebenwirkungen von SSRIs wie Erektionsprobleme mildern [21].

1.1.5.1.4. Monoaminoxidase (MAO) Hemmer

Monoaminoxidase-Hemmer verhindern den enzymatischen Abbau von Monoaminen und bewirken dadurch eine vermehrte Verfügbarkeit von Neurotransmittern im synaptischen Spalt. Ein Nachteil der Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern stellt die Notwendigkeit einer Tyramin-armen Diät dar, ohne die es

zu einer Akkumulation von Monoaminen und zu Nebenwirkungen wie Flush oder Bluthochdruckkrisen kommen kann [21].

1.1.5.1.5. Augmentation

Unter Augmentation versteht man in der Psychopharmakologie den Synergismus zweier Therapieansätze bezüglich ihrer antidepressiven Wirksamkeit. Die Augmentation einer antidepressiven Pharmakotherapie kann mit Stimmungsstabilisatoren, Antipsychotika oder nichtmedikamentösen somatischen Verfahren wie zum Beispiel der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erfolgen [21].

1.1.5.1.6. Stimmungsstabilisatoren

Als Stimmungsstabilisatoren (Mood Stabilizers) werden Lithium oder Antikonvulsiva wie Lamotrigin oder Valproat eingesetzt. Die enge therapeutische Breite macht bei einer Lithiumtherapie engmaschige Spiegelkontrollen notwendig. Lithium ist jedoch die einzige Substanz, für die ein nachweislich antisuizidaler Effekt beschrieben wurde. Bei Valproat ist die Hepatotoxizität zu berücksichtigen, während bei Lamotrigin auf eine langsame schrittweise Eindosierung zu achten ist, da es andernfalls zu schweren Hautreaktionen kommen kann [21]. Alle drei werden insbesondere zur Behandlung depressiver Episoden im Rahmen bipolarer affektiver Störungen eingesetzt.

1.1.5.2. Psychotherapeutische Verfahren

In Deutschland werden drei wissenschaftlich anerkannte Verfahren der Psychotherapie von der Krankenkasse bezahlt, die im Folgenden kurz erklärt werden. Genauere Informationen können in den aktuellen S3 Leitlinien eingesehen werden [42].

1.1.5.2.1. Verhaltenstherapie

Bei der Verhaltenstherapie wird die Störung in der Lebensgeschichte und der aktuellen Lebenssituation differenziert analysiert. Es wird versucht, eine Veränderung der aktuellen Problembereiche in Denken, Fühlen und Verhalten auch mit Hilfe konkreter Übungen herbeizuführen. Weshalb hat der Patient seine Beschwerden?

Wie muss er anders denken, fühlen und handeln, um sie zu überwinden? Der Patient kann neue Einstellungen und Verhaltensweisen für die Gegenwart und Zukunft lernen, um z.B. Ängste zu überwinden oder sein Selbstvertrauen zu stärken.

1.1.5.2.2. Analytische Psychotherapie

Analytische Psychotherapie hat zum Ziel, länger zurückliegende unbewältigte und verdrängte Konflikte bewusst zu machen. Im Laufe der Therapie lernt der Patient, die Zusammenhänge verdrängter Konflikte und aktueller Belastungen besser zu verstehen. Das hilft ihm dabei, Lösungsstrategien zu entwickeln. Dieser Entwicklungsprozess soll seelische Erleichterung verschaffen und eine Veränderung der Persönlichkeitsstruktur ermöglichen.

1.1.5.2.3. Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie hat sich aus der analytischen Psychotherapie entwickelt. Auch diese Behandlungsform basiert auf der Annahme, dass der aktuellen Problemsituation ein innerpsychischer Konflikt zugrunde liegt. Bei der tiefenpsychologischen Psychotherapie steht jedoch das aktuelle Geschehen stärker im Vordergrund und die Therapiedauer ist wesentlich kürzer [59].

1.1.5.2. Nichtmedikamentöse somatische Verfahren

Die Elektrokonvulsionstherapie stellt eine alternative Therapieoption bei medikamentöser Therapieresistenz dar. Über eine uni- oder bilateral applizierte Elektrode werden in Kurznarkose bei Maskenbeatmung generalisierte Grand-Mal Anfälle induziert. Es werden initiale Ansprechraten von 60-80% beschrieben, jedoch ist die Rezidivrate der depressiven Symptomatik meist ähnlich hoch [21]. Vagusnervstimulation scheint ebenfalls antidepressive Effekte zu haben [60]. Auch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und seit neuestem auch Tiefe Hirnstimulation (DBS) kommen als nichtmedikamentöse Verfahren zur Behandlung von Depression zum Einsatz [61, 62].

1.1.6 Ätiologie und Pathogenese

Depression ist eine biopsychosoziale Erkrankung mit einer multifaktoriellen Ätiopathogenese. Die genetische (biologische) und lebensgeschichtlich (psychosoziale bzw. epigenetische) erworbene Depressionsanfälligkeit stellen nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell [63] die Voraussetzung für erhöhte Erkrankungsraten dar [64]. Eine fehlerhafte Adaptation von Gehirnsystemen die an der Stressbewältigung beteiligt sind, scheint fast allen Formen von Depression gemein zu sein [33]. Auch zwischen Missbrauch im Kindesalter und der Entstehung von Depression besteht nach heutiger Studienlage ein Zusammenhang, weshalb dieser Risikofaktor in der vorliegenden Arbeit mittels des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) abgefragt wurde [65]. Bevor unserem Ansatz entsprechend auf oxidativen Stress als molekulare Endstrecke primärer Stressoren und Pathogenesefaktor bei Depression eingegangen wird, sollen im Folgenden einige der etabliertesten Ätiopathogenesemodelle vorgestellt werden.

1.1.6.1 Genetik

Klinisch ist eine familiäre Häufung der Depression zu beobachten und in Zwillingsstudien zeigte sich, dass das Erkrankungsrisiko für den Zwillingspartner bei eineiigen Zwillingen bei 35-42% liegt, bei zweieiigen Zwillingen bei 18-20% [66]. Diese Zahlen machen deutlich, dass genetische Ursachen alleine das Risiko für eine Depression nicht erklären können, aber einen Beitrag leisten.

Genomweite Assoziationsstudien:

Bei komplexer Vererbung können die Mendelschen Regeln nicht angewandt werden, da allelische Varianten vieler Gene sowie Umweltfaktoren zusammenwirken, um komplex vererbte Phänotypen hervorzubringen.

Um genetische Faktoren bei komplexen Vererbungsmodellen wie bei psychiatrischen Erkrankungen zu bestimmen, werden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, bei denen hunderttausende von Single Nukleotid Polymorphismen (SNPs) auf ihren Zusammenhang mit Erkrankungen bei hunderten oder tausenden Probanden getestet werden [67]. Diese können in hypothesengeleitete und hypothesenfreie Ansätze unterteilt werden.

Bei hypothesengeleiteten Assoziationsstudien werden Varianten von Zielgenen im Fall-Kontroll-Design, bei Trios (Vater-Mutter-Kind) mittels „Transmission-

Disequilibrium-Tests“ (TDT) oder bei „Affected Sib Pairs“ (zwei Geschwistern) untersucht. Bei TDT Analysen wird die Weitergabe von Allelen heterozygoter und nicht betroffener Eltern an ihre Kinder erhoben. Geschwisterpaare werden auf gemeinsam ererbte Allele untersucht [68].

Hypothesenfreie Studien setzen sehr umfangreiche Fall-Kontroll-Stichproben zwischen 10.000 und 30.000 Probanden voraus, um den Fehler von falsch-positiven Befunden der bei ca. 1 Million Einzelvergleichen anfällt, zu kontrollieren. Diese Art von hypothesenfreien Hochdurchsatzverfahren ist erst durch Fortschritte in der DNA-Chip gestützten Sequenzierungstechnik möglich geworden und benötigt mindestens 500.000 geeignet platzierte Marker in Form sogenannter Single Nucleotide Polymorphismen (SNP), um das ganze Genom abzudecken [69].

Bisher wurden auf Grund theoretischer Überlegungen verschiedene Zielgene untersucht, die Auswirkungen auf Stimmung und Stressverarbeitung haben könnten. Obwohl monogene Entstehungsmodelle von Depression in letzter Zeit aufgrund komplexer Vererbungsmuster psychiatrischer Erkrankungen zunehmend von hypothesenfreien genetischen Assoziationsstudien verdrängt werden, sollen einige hier erwähnt werden. Insbesondere bei den Kandidatengen-basierten genetischen Assoziationsstudien spielen Zielgene noch immer eine wichtige Rolle.

Monoaminerge Gene

Da Antidepressiva die Signalübertragung der Monoamine beeinflussen, wurden Gene, die an der Synthese oder dem Abbau von Serotonin beteiligt sind eingehend untersucht insbesondere SLC6A4 oder 5-HTT, die den Serotonin Transporter kodieren. Es zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen 5-HTTLPR S Allelen oder S/S Genotypen, Depression und Stress. Caspi und Kollegen [70] konnten 2003 in einer longitudinal Studie an 842 Probanden zeigen, dass Personen mit mehr kurzen oder S (short) Allelen dieses Gens nach Stress ein erhöhtes Risiko hatten, eine Depression zu entwickeln. Belastende Lebensereignisse zwischen dem 21. und dem 25. Lebensjahr sowie Vernachlässigung oder Misshandlung zwischen dem 3. und dem 11. Lebensjahr führten deutlich häufiger zu Depressionen, wenn die Betroffenen vermehrt S Allele aufwiesen. Zahlreiche weitere Studien bestätigten, dass S Allel Träger oder S/S Genotypen auf Stress durch Lebensumstände oder Krankheit mit einer depressiven Episode reagierten [71-73].

Neurochemisch sind diese Beobachtungen paradox: kurze Allele (S) weisen eine geringere Genaktivität auf, belassen somit mehr Serotonin im synaptischen Spalt und wirken damit ähnlich wie Antidepressiva. Verschiedene Erklärungen für dieses

Phänomen wurden vorgeschlagen [74, 75], dennoch bleibt die Bedeutung dieser Genom-Umwelt Kovarianz unklar.

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist ein Schlüsselenzym der Serotoninsynthese. Varianten dieses Enzyms TPH1 und TPH2 wurden mit suizidalem Verhalten in Verbindung gebracht. Im Gehirn befindet sich überwiegend TPH2 und es konnte derselbe SNP (single nucleotide polymorphism) bei 300 depressiven Patienten verglichen mit 265 Kontrollpersonen und 263 Selbstmördern verglichen mit Kontrollen nachgewiesen werden [76]. Folgeuntersuchungen ergaben unterschiedliche Ergebnisse [77, 78].

Weitere Zielgene

BDNF, brain derived neurotrophic factor, kann das Gehirn vor neurotoxischen Schäden durch Zytokine oder gesteigerter Corticotropin Aktivität schützen. Entzündliche Prozesse und Stress werden als ätiologische Faktoren bei Depression untersucht. Verminderte BDNF Konzentrationen im Serum oder BDNF Polymorphismen könnten hier einen Einfluss haben [79, 80].

Angiotensin converting enzyme (ACE) beeinflusst den Blutfluss auf der Hypothalamus-Nebennierenachse, der bei depressiven Patienten gestört ist. Es wurden vermehrt Gen Polymorphismen im ACE-Gen bei depressiven Patienten beobachtet [81, 82].

Zunehmend aussagekräftige molekulargenetische Methoden werden auf der Suche nach spezifischen Gensequenzvariationen angewendet, die das Risiko für eine Depression beeinflussen könnten. Auf genetische linkage Studien und die Suche nach assoziierten single nucleotid polymorphismen (SNP) im gesamten Genom kann hier nicht näher eingegangen werden obwohl diese Methoden in Zukunft hoffentlich wichtige Informationen für die komplexen Ursachen der Depression liefern werden.

Die Ergebnisse dieser Studien und die Untersuchungen weiterer Gene beziehungsweise ihrer Polymorphismen in Bezug auf Depression sind sehr uneinheitlich. Gemeinsam ist aber allen dass sie den Blick zunehmend von einer rein genetischen Ätiologie der Depression auf eine Gen-Umwelt Interaktion bis hin zu epigenetischen Veränderungen lenken [83].

1.1.6.2. Neurobiochemie

Eine der am meisten akzeptierten Beobachtungen in der Depressionsforschung der vergangenen Jahrzehnte sind biochemische Veränderungen in der monoaminergen synaptischen Signaltransduktion, die auch Ansatzpunkt fast aller heutigen pharmakologischen Therapieansätze darstellen.

Für die Entstehung von Depression werden vor allem Störungen der noradrenergen, serotonergen und dopaminergen Signalübertragung verantwortlich gemacht.

Fast alle noradrenergen Zellen des ZNS sind in einem einzigen Kern versammelt, dem Locus Coeruleus, welcher sich im rostralen Hirnstamm befindet.

Von dort verlaufen erregende noradrenerge Bahnen zum Thalamus, Hypothalamus, den Basalganglien, dem limbischen System und dem cerebralen Cortex [84, 85]. Eine Stimulation noradrenerger Fasern des MFB (medialen Vorderhirnbündels) verbessert Aufmerksamkeit und erhöht zielgerichtetes sowie belohnungsgesteuertes Verhalten [86]. Noradrenerge Projektionen zur Amygdala und dem Hippocampus wiederum konnten in Studien eine verhaltensbezogene Sensibilisierung von Versuchstieren als Reaktion auf Stress bewirken [87].

Die Folge von chronischem Stress auf das Noradrenerge System im Tiermodell sind reduzierte Aktivität und herabgesetztes Fressverhalten, wie in Studien gezeigt wurde, die das Paradigma der „erlernten Hilflosigkeit“ verwendeten [88, 89].

Die therapeutische Relevanz Noradrenalin (NA) wird durch mehrere Studien belegt, in denen NRI eine vergleichbare Wirksamkeit wie SSRI zeigten [55, 56]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass NA eine wichtige neuromodulatorische Rolle bei der Wirkung von Antidepressiva spielt.

In enger neuroanatomischer Nachbarschaft zu den noradrenergen Bahnen befinden sich serotonerge Bahnen, welche einen sowohl verstärkenden als auch inhibierenden Effekt auf die noradrenerge Aktivität haben. So vermitteln serotonerge Bahnen über Projektionen in den Thalamus Appetitverhalten [85]. Der zirkadiane Rhythmus vieler vegetativer Funktionen wie Schlafverhalten, Regulierung der Körpertemperatur und die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) wird von serotonergen Zellverbänden reguliert [90, 91]. Außerdem benötigt ein Organismus ein intaktes serotonerges System, um die sich abwechselnden REM/Non-REM Schlafphasen [91] zu modulieren und zielgerichtetes sowie Geselligkeitsverhalten zu steuern, das über noradrenerge und dopaminerge Impulse vermittelt wird [92]. Es wurden bisher mindestens 15 Typen von Serotoninrezeptoren im Gehirn von Säugetieren beschrieben, die alle unter genetischer Kontrolle stehen. Zwei dieser

Rezeptoren, 5HT1A und 5HT2A scheinen die größte Relevanz bezüglich der Pathophysiologie der Depression oder zumindest des Wirkungsmechanismus von Antidepressiva zu spielen [93]. Eine Schlüsselrolle bei der Funktion serotonerger Signaltransduktion nehmen die bereits erwähnten Serotonintransporter ein. Eine Beziehung zwischen dem S-Allel des 5HTT, Stress und einem erhöhten Risiko an Depression zu erkranken wurde erstmals von Caspi & Colleagues 2003 [70] hergestellt und seitdem von vielen anderen Studien bestätigt [94, 95]. Eine reduzierte Anzahl von 5HTT konnten auch in Thrombozyten [96] und in den Gehirnen depressiver Personen, die Selbstmord begangen haben nachgewiesen werden [93, 97]. Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass Individuen mit ein oder zwei Kopien des S-Allels kein grundsätzlich erhöhtes Depressionsrisiko besitzen, jedoch eine erhöhte Depressionsanfälligkeit aufweisen, wenn sie Stress ausgesetzt sind [98, 99]. Dies verdeutlicht die Bedeutung von Gen-Umwelt Interaktionen bei der Entstehung von Depression.

Auch Störungen des dopaminergen Systems, welche man eher mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis assoziiert, scheinen an der Entstehung von Depression beteiligt zu sein. Das dopaminerge mesolimbische System steuert Funktionen wie Emotionalität und entschlossfreudiges Verhalten. Im Modell der erlernten Hilflosigkeit ist ausnahmslos eine Herabregulation dieser Bahn zu beobachten [100]. Die ebenfalls dopaminerge mesokortikale Bahn dient der Motivation, der Initiation von zielgerichteten Handlungen und ausführenden kognitiven Prozessen. Verminderte Aktivität dieser Bahn steht in Zusammenhang mit motorischen, kognitiven und affektiven depressiven Symptomen [101, 102].

1.1.6.3 Neuroendokrinologische Veränderungen bei Depression

Neben Störungen der Neurotransmittersysteme wurden bei Depression auch Veränderungen neuroendokriner Mechanismen wie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) beschrieben. So scheinen Cortisol und das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) mit Depressionen assoziiert zu sein [103, 104]. Häufig wird bei depressiven Patienten ein pathologisches Testergebnis des Dexamethason-Suppressionstests (DST) [105-107] und Hypercortisolismus [108] beobachtet. Diese Befunde normalisieren sich in vielen Fällen unter einer antidepressiven Therapie [109]. Bei ausbleibender Suppression des Cortisols unter Therapie erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen klinisch ungünstigen Verlauf beziehungsweise ein Nichtansprechen auf die Therapie [110-112].

1.1.6.4 Neuroplastizitätshypothese und Befunde cerebraler Bildgebung bei Patienten mit Depression

Die Neuroplastizitätshypothese besagt, dass eine Störung der funktionellen und strukturellen Anpassungsleistung des Gehirns für die Depressionsentwicklung verantwortlich ist. Der Anpassungsleistung liegen dabei dynamische Prozesse der Stärkung oder Schwächung synaptischer Verbindungen beziehungsweise des Auf- oder Abbaus neuer Verbindungen und Zellverbände zugrunde [113].

Strukturelle Veränderungen bestimmter Hirnregionen im Rahmen von Depression wurden seit den 1990er Jahren vor allem im Sinne einer Reduktion hippocampaler Volumina beschrieben [114].

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse verglich die magnetresonanztomographischen Befunde von 1.728 depressiven Patienten mit 7.199 gesunden Kontrollpersonen und bestätigte diese Beobachtung [115].

Am stärksten ausgeprägt war der Volumenrückgang der Hippocampi – der mit einer Vergrößerung der Seitenventrikel einherging – bei Patienten mit rezidivierender Major-Depression, während bei Patienten nach einer ersten Episode einer Major-Depression noch keine Verkleinerung nachweisbar war. Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, dass der Volumenrückgang eher eine Folge der Depression als ihre Ursache ist. Deutlich ausgeprägt war der Volumenrückgang bei Patienten, die bereits vor dem 21. Lebensjahr an einer Depression erkrankten. Es ist möglich, dass die Hippocampi in diesem Alter besonders empfindlich auf die Depression reagieren. Eine mögliche Erklärung liefert die sogenannte „neurotrophe Hypothese“. Sie deutet die Depression als Folge häufiger Stressereignisse. Eine gesteigerte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führt zur vermehrten Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Dies könnte Rückwirkung auf den Hippocampus haben, in dem es mehr Glukokortikoid-Rezeptoren als in anderen Hirnregionen gibt. Nach der Hypothese führt die ständige Stimulierung dieser Rezeptoren allmählich zu einer Atrophie, die dann als Verkleinerung in der Magnetresonanztomographie sichtbar wird [115].

1.1.6.5 Immunologische Veränderungen bei Depression

Proinflammatorische Zytokine und Akute Phase Proteine gehören in Studien zu den am meisten gemessenen immunologischen Parametern bei depressiven Patienten. Häufig werden bei depressiven Patienten gestörte Zytokin Profile wie signifikant erhöhte Konzentrationen von Tumor Nekrose Faktor Alpha (TNF-alpha) und Interleukin-6 (IL-6) gefunden [116]. In einer anderen Arbeit konnten positive Zusammenhänge zwischen Depression und gesteigerten Interleukin-1 und Interleukin-6 Werten nachgewiesen werden [117]. Durch die Gabe von rekombinant hergestellten Interferonen, zum Beispiel bei Hepatitis oder Multipler Sklerose, werden bei bis zu einem Drittel der Patienten depressive Symptome ausgelöst, die so ausgeprägt sein können, dass ein Therapieabbruch vorgenommen werden muss. Eine manifeste Depression stellt deshalb auch eine Kontraindikation für eine Interferontherapie dar. Interessanterweise können die Symptome durch antiphlogistische Medikamente abgemildert oder aufgehoben werden [118]. In einigen Studien wurde bereits eine antidepressive Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistika wie zum Beispiel COX-2 Hemmern beschrieben [119].

1.1.6.6 Biopsychosoziale Faktoren

Wenn zu den oben besprochenen biologischen Dispositionen belastende Situationen oder sogenannte „Life events“ hinzukommen, kann die Stimmungsregulation eines Individuums dekompensieren und es entwickelt sich eine depressive Episode. Zu den psychoreaktiven Auslösern zählt man Schicksalsschläge wie z.B. den Verlust des Partners, chronische Konflikte, Rollen- oder Sinnverlust sowie nicht verarbeitete Traumata [33].

1.1.7 Oxidativer Stress

Neben den bereits erwähnten endogenen Prädispositionen und exogenen Faktoren der Entstehung von Depression scheint auch exzessiver oxidativer Stress eine Rolle bei der Depression zu spielen [51, 120-126]. Diese Beobachtung wurde in zahlreichen Studien gemacht, deren Kollektive erhöhte Schädigungsmarker des oxidativen Stresses und/oder reduzierte antioxidative Kapazitäten aufwiesen. Ob erhöhter oxidativer Stress Ursache oder Folge einer depressiven Erkrankung ist bleibt in den aktuell bestehenden Arbeiten zu diesem Thema unklar. Die wichtigsten

biochemischen Protagonisten bei der Entstehung einer vermehrt oxidativen Stoffwechsellaage, insbesondere im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, sollen nun vorgestellt werden.

1.2 Oxidierende Spezies und Antioxidantien

1.2.1 Oxidierende Spezies und zelluläre Schäden

Oxidativer Stress entsteht wenn ein relativer Mangel an antioxidativen Schutzmechanismen bei gleichzeitig erhöhter Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies besteht [127].

Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Species: ROS) entstehen hauptsächlich in der mitochondrialen Atmungskette und können in hohen Konzentrationen Zellbestandteile wie Membranen und Organellen schädigen oder sogar zum Zelltod führen [128]. Andere Quellen von ROS sind die Konversion der Xanthin-Dehydrogenase in die Xanthin-Oxidase im Purinabbau, Aktivierung von Immunzellen wie Granulozyten und Makrophagen, ionisierende Strahlung und die Verstoffwechslung von Xenobiotika im Cytochrom System der Leber. Auch bestimmte Tryptophankatabolite (TRYCATS) aus Gliazellen, sog. Kynurenine werden als mögliche Verursacher von ROS diskutiert [118].

Stickstoffradikale (Reactive Nitrogen Species: RNS) werden in den Zellen durch die katalytische Wirkung des Enzyms NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet und zerfallen nach zwei weiteren Reaktionen in hochreaktive Stickstoffspezies, die ebenfalls Zellorganellen und Membranen schädigen können. Freie Radikale können die molekulare Signatur von Antigenen verändern und somit stark immunogene Neoepitope bilden, weshalb eine Assoziation von oxidativem Stress und Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) als wahrscheinlich angesehen wird [129].

Dies zeigt, dass eine Störung der Redox Homöostase zu einer unkontrollierten Überproduktion von freien Radikalen und konsekutiver Zellschädigung führen kann. Die Aktivierung von inflammatorischen Kaskaden induziert über aktivierte Makrophagen und Granulozyten reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, die Zellbestandteile schädigen. Reduzierte Aktivitäten antioxidativer Enzyme scheinen ebenfalls eine gesteigerte entzündliche Antwort auszulösen [130]. Hauptsächlich werden Zellmembranen und ihre Bestandteile wie funktionelle Membranproteine und Rezeptoren, inklusive Monoaminrezeptoren geschädigt [124].

Auch die Aktivität der Monoaminoxidase (MAO), welche die oxidative Desaminierung der Monoamin Neurotransmitter katalysiert wurde als möglicher Auslöser eines Redox Ungleichgewichtes von Neuronen diskutiert [131].

Psychologischer Stress, der mit jeder depressiven Episode einhergeht, scheint ebenfalls erhöhten oxidativen Stress zu generieren [132-135]. Sogar relativ milder sozialer Stress wie Prüfungsstress verursacht oxidative DNA-Schäden und signifikant erniedrigte antioxidative Aktivitäten [136].

Oxidativer Stress scheint das zentrale Nervensystem auch mit Induktion von Exzitotoxizität über Hyperstimulation von NMDA-Rezeptoren durch Glutamat schädigen zu können, wie es bei dem Pathomechanismus der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) angenommen wird [137, 138].

ROS und RNS sind aber auch für eine Vielzahl von physiologischen Prozessen wichtig. Dazu gehört bei den Stickstoffradikalen vor allem die Induktion der Apoptose [139]: Peroxynitrit senkt den intrazellulären Glutathionspiegel und leitet damit die Apoptose ein [140].

ROS scheinen ebenso eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion, der synaptischen Plastizität und Gedächtnisbildung zu spielen [141].

1.2.2 Antioxidative Schutzmechanismen

Unter physiologischen Bedingungen werden Schäden durch freie Radikale mit einem Arsenal an antioxidativen Abwehrmechanismen begrenzt, die grundsätzlich in enzymatische und nichtenzymatische Schutzmechanismen eingeteilt werden können.

Die bekanntesten Vertreter nichtenzymatischer Schutzmechanismen sind Albumin, Harnsäure, Bilirubin, Vitamine (Vitamin C und E) und Glutathion. Nichtenzymatische Antioxidantien reagieren mit aktivierten Sauerstoffspezies und verhindern dadurch Kettenreaktionen mit freien Radikalen [142].

Die wichtigsten antioxidativen Enzyme stellen Superoxiddismutasen (SOD), Katalasen (CAT) und Glutathionperoxidasen (GPx) dar. Diese Enzyme entfalten ihre Wirkung ineinandergreifend an verschiedenen Stellen der Verstoffwechslung freier Radikale. Das in der Superoxiddismutasereaktion entstehende Wasserstoffperoxid wird durch das Häm-Protein Katalase zu Wasser und Sauerstoff umgesetzt und verhindert dadurch die Bildung von Hydroxyl Radikalen. Die Selenabhängige GPx schützt vor Peroxidation von Membranlipiden, indem sie Wasserstoffperoxid in Wasser und toxische Hydroxyperoxide in weniger giftige Alkohole umwandelt. Da

SOD, CAT und GPx für die einzelnen Phasen in der Verstoffwechslung von freien Radikalen unerlässlich sind, kann eine Störung der Aktivität eines einzelnen Enzymsystems ohne kompensatorische Veränderung der anderen Enzymaktivitäten zu einer Schädigung von Membranen führen. So können Unterschiede im Enzymaktivitätsmuster Aufschluss über die Pathogenesemechanismen eines gestörten Stoffwechsels freier Radikale geben. Die Funktion der in unserer Studie untersuchten Enzymsysteme (SOD und GPx) und deren Bedeutung bei neuropsychiatrischen beziehungsweise neurodegenerativen Erkrankungen soll nun näher erläutert werden.

1.2.2.1 Superoxiddismutasen (SOD)

Superoxiddismutasen sind Metalloenzyme, welche die Dismutation von reaktiven Superoxidanionen in weniger aggressiven molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid katalysieren und deshalb eine fundamentale Rolle im zellulären antioxidativen Abwehrsystem spielen [143].

SODs stellen eine Familie von Enzymen dar, deren Funktion 1969 von McCord und Fridovich bei Beobachtungen der Reduktion von Cytochrom C durch das Superoxid-Radikal aus der Xanthin Oxidase Reaktion erstmals beschrieben wurde.

Folgende Reaktionen werden durch Superoxiddismutasen katalysiert:



Sie begrenzen die Bildung toxischer Hydroxylradikale, welche durch Lipidperoxidation membranschädigend wirken.

Es werden drei SODs anhand ihres Metallkerns voneinander unterschieden: Kupfer/Zink, Mangan und Eisen.

Im Gehirn, der Leber, dem Herz, den Erythrozyten und den Nieren kommen sie in hohen Konzentrationen vor. Beim Menschen gibt es drei Formen: zytosolische Cu/Zn-SOD, mitochondriale MnSOD und extrazelluläre SOD [144]. Extrazelluläre SOD findet sich sowohl im Interstitium von Geweben als auch in extrazellulären Flüssigkeiten und leisten den Hauptanteil der SOD Aktivität im Plasma [145-147]. Die Kupfer/Zink-abhängige Superoxiddismutase (Cu/Zn SOD), welche Beobachtungsparameter unserer Studie war, ist ein Dimer aus zwei identischen nicht glykosilierten Polypeptidketten von 153 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von jeweils 16.000 [148]. Ihre Synthese wird durch ein Gen auf dem distalen Abschnitt des Chromosoms 21 (21 q22. 1) gesteuert [149].

Die von SODs katalysierte Reaktion läuft extrem schnell ab. Deshalb können die Konzentrationen von Superoxidradikalen bei funktionierendem SOD System sehr niedrig gehalten werden.

1.2.2.1.1 Superoxiddismutasen im Kontext zu Erkrankungen des ZNS

Eine Beteiligung in der Pathophysiologie bestimmter Erkrankungen wurde für SODs sowohl bei neurodegenerativen als auch bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern beschrieben:

Multiple Sklerose (MS) zeichnet sich durch eine chronische Inflammation des zentralen Nervensystems aus, die zur Demyelinisierung und Schädigung von Axonen führt. Multifokale perivaskuläre Infiltrate, die hauptsächlich aus Lymphozyten und Makrophagen bestehen, lassen sich ebenfalls regelmäßig nachweisen [150, 151].

Oxidativer Stress wurde als die Hauptursache für den Ausbruch und die Progression von MS identifiziert. Die Bestimmung der SOD-1 Aktivität zeigte bei MS Patienten signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [152].

Beim Morbus Alzheimer (AD) wird die Neurotoxizität mit der daraus folgenden dementiellen Symptomatik auf beta Amyloid Plaques zurückgeführt, welche angrenzende Mikroglia Zellen aktivieren. Diese wiederum reagieren mit der Produktion von Zytokinen und ROS, die Zellbestandteile schädigen [153]. Depressionen treten bei den Patienten überdurchschnittlich oft auf. Es wurde in den letzten Jahren vermehrt dokumentiert, dass oxidativer Stress kognitive Funktionen beeinträchtigen kann, doch scheinen in erster Linie Veränderungen anderer Enzymsysteme involviert zu sein, als die der SOD Enzymfamilie [154].

Bei Chorea Huntington (CH) handelt es sich um eine erbliche neurodegenerative Erkrankung, die durch motorische, kognitive und psychiatrische Symptome charakterisiert ist.

Für den Nervenzelluntergang werden Exzitotoxizität, Huntingtin Aggregation, Energiestoffwechselveränderungen, mitochondriale Dysfunktion und der daraus resultierende oxidative Stress verantwortlich gemacht [155].

Die Aktivität des SOD-System und anderer antioxidativer Enzyme waren bei einer Fallgruppe von CH Patienten deutlich hochreguliert, was als kompensatorische Antwort des Organismus auf erhöhten oxidativen Stress gewertet wurde [156].

Die Parkinson Erkrankung (PD) wird durch eine Degeneration dopaminerger Neurone in den Basalganglien und der Substantia nigra und der Akkumulation von Lewy Bodies in zentralen Nervenzellen verursacht [157].

Die Folge sind motorische und nicht motorische Symptome und es besteht ebenfalls eine erhebliche Komorbidität mit Depression.

Obwohl das SOD-System bei der Pathogenese von Parkinson nicht maßgeblich beteiligt zu sein scheint, wurde beobachtet, dass Rasagiline, ein bei PD häufig eingesetzter MAO-Inhibitor positive Effekte durch die Hyperaktivierung der SOD1 entfaltet [158, 159].

Eine therapeutische Wiederherstellung der SOD Spiegel könnte bei Erkrankungen mit erhöhtem oxidativem Stress wie zum Beispiel Amyotropher Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Chorea Huntington (CH), Morbus Alzheimer (AD), Morbus Parkinson (PD) und bestimmten psychiatrischen Erkrankungen wie Depression vor Gewebeschäden schützen und dadurch die Überlebensrate sowie die Prognose behandelter Patienten verbessern [150].

AD, PD und CH scheint die Unterbrechung einer positiven Rückkopplungsschleife zwischen antioxidativer Aktivität und neurotrophen Faktoren gemein zu sein [160].

Bei allen drei Erkrankungen könnte die indirekte Messung der SOD-Aktivität in Erythrozyten als periphere Komponente von Neurodegeneration durch oxidativen Stress gewertet werden.

Mäuse, bei denen das Gen für SOD2 abgeschaltet wurde, sterben früh nach der Geburt durch unkontrollierten massiven oxidativen Stress [161].

Mäuse mit einem Mangel an SOD1 sind über ihre Lebenszeit erhöhtem oxidativem Stress ausgesetzt und entwickeln Leberzellkarzinome [162]. Opii et al. wiesen 2008 den positiven Einfluss einer mit Antioxidantien angereicherten Ernährung auf eine oxidative Stress-Stoffwechsellage im Tiermodell nach [163]. Dabei wurden signifikante Anstiege von Cu/Zn-SOD im Vergleich zu den Kontrollen erreicht. Diese erhöhten Konzentrationen konnten mit besseren kognitiven Funktionen korreliert werden.

Diese Ergebnisse aus Tiermodellen zeigen, dass Superoxiddismutasen essentielle antioxidative Enzyme darstellen und in der Pathogenese vieler Erkrankungen involviert zu sein scheinen.

Superoxiddismutasen werden bereits sogar als Biomarker in der Diagnostik bestimmter Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose genutzt, einer neuromuskulären Erkrankung, bei der Motoneurone zugrunde gehen, was zu einer schnell fortschreitenden irreversiblen Muskellähmung führt. Sie wird in bis zu 20% der Fälle auf eine Mutation der Cu/Zn-SOD1 zurückgeführt [164, 165].

Immunoreaktive SOD-1 Einschlüsse in den Vorderhörnern des Rückenmarks von an ALS erkrankten Mäusen und Menschen sind neben der Genetik Hauptdiagnosekriterien [166].

Das Down Syndrom wird durch die Trisomie des Chromosoms 21 verursacht und ist mit einer Prävalenz von 1,3 auf 1.000 Lebendgeburten die mit Abstand häufigste Chromosomenanomalie und Ursache angeborener geistiger Behinderung. Das Gen der Cu/Zn SOD befindet sich im Genkomplex, der für die Symptome der Trisomie 21 verantwortlich ist. Ein Gen-Dosis-Effekt der Cu/Zn SOD wurde für das Down Syndrom beschrieben [149]. Die immunchemische Quantifizierung der Cu/Zn SOD der Erythrozyten von Feten oder Kindern mit Trisomie 21 ergab signifikant erhöhte Konzentrationen sowohl bei Bezug auf die Zellzahl als auch auf den Hämoglobingehalt [167, 168].

Auch in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen scheinen Veränderungen der SOD-Aktivität eine Schlüsselrolle zu spielen.

Mehrere Studien haben die Rolle von antioxidativen Enzymen bei Schizophrenie untersucht, jedoch sind die Ergebnisse uneinheitlich. So wurde ein Anstieg der SOD-Aktivität in roten Blutzellen schizophrener Patienten von Abdalla et al., 1986; Reddy et al. 1991 und Yao et al. 1998 beschrieben, während Mukherjee et al., 1996 bei ersterkrankten, neuroleptikanaiven Schizophrenen erniedrigte Aktivitäten bestimmte [169-171]. Zhang et al. ermittelten im Jahre 2006 bei schizophrenen Patienten erniedrigte GPx und SOD Aktivitäten. Zusätzlich waren im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Malondialdehyd Konzentrationen nachweisbar, dem Marker für Zellmembranschädigung [172].

Eine neuere Studie fand in ihrem Kollektiv keine Unterschiede der Plasma SOD-Aktivität bei Schizophrenen im Vergleich zu Kontrollen [173]. Es ist möglich, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung eine kompensatorische Hochregulierung der SOD-Level als Antwort auf oxidativen Stress einhergeht [170].

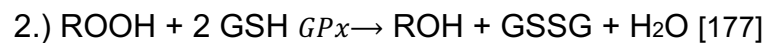
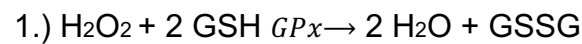
1.2.2.2 Glutathionperoxidase (GPx)

Glutathionperoxidasen sind eine Familie von Metalloenzymen mit Peroxidaseaktivität. Es wurden bei Säugetieren bisher acht Isoenzyme mit unterschiedlicher Verteilung und Substratpräferenzen in den Kompartimenten eines Organismus beschrieben [174]. Außer der Phospholipid-Hydroxyperoxid-GPx, einem Monomer sind alle GPx-Enzyme tetramer aufgebaut. Alle vier Untereinheiten enthalten Selenocystein, welches direkt an der Reduktion der Peroxidsubstrate beteiligt ist [175, 176].

In unserer Studie wurden die zytosolischen GPx-1-Aktivitäten in roten Blutzellen bestimmt, deren bevorzugte Substrate Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und reduziertes

Glutathion darstellen. Bei Menschen sind vier verschiedene Isoformen der GPx bekannt (GPx 1-4). Während GPx-1 und 3 hauptsächlich im Zytosol vorkommen, sind GPx-2 und 4 vorrangig im Gastrointestinaltrakt und den Nieren anzutreffen.

Die Reaktionen 1.) und 2.) stellen die Reaktionen der Glutathionperoxidase dar, wobei bei beiden Abläufen reduziertes Glutathion [42] als Substrat verwendet und zu Glutathiondisulfid (GSSH) oxidiert wird [174]:



Die Glutathionperoxidase katalysiert die Reduktion von Hydroxyperoxiden wie H_2O_2 über Glutathion und schützt Zellen vor oxidativen Schäden. Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht unter anderem bei der „Entschärfung“ von Hydroxylanionen durch die Superoxiddismutasereaktionen. Obwohl weniger aggressiv als Superoxidanionen besitzt H_2O_2 ein ausgeprägtes Potential Zellbestandteile, insbesondere Membranen zu schädigen. Dies wird durch die Aktivität der Glutathionperoxidase verhindert [178]. Dennoch bleibt die Rolle der Glutathionperoxidase als antioxidativer Schutzmechanismus unklar. Im Gegensatz zu Knock-Out-Mäusen bei denen das Gen für die Superoxiddismutase abgeschaltet ist (s. 1.2.2.1.1), sind genmanipulierte Mäuse ohne Glutathionperoxidaseaktivität normal lebensfähig [179].

1.2.2.2.1 Glutathionperoxidase (GPx) im Kontext zu Erkrankungen des ZNS

Veränderte Aktivitäten der Glutathionperoxidase wurden im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen bisher bei Autismus, Schizophrenie und unserem Ansatz entsprechend auch bei Depression beschrieben: In Blutproben autistischer Patienten wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Glutathionperoxidase Aktivitäten nachgewiesen [180, 181]. Auch bei Schizophrenen Patienten konnten in Studien signifikant reduzierte Glutathionperoxidase Aktivitäten im Vergleich zu Probanden ohne psychiatrische Erkrankungen gemessen werden [182]. In postmortem Analysen des präfrontalen Kortex zeigten sich bei depressiven Patienten ebenfalls erniedrigte Glutathionperoxidase Aktivitäten [183].

1.2.3 Genetische Variabilität der untersuchten Enzyme

Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms (SNPs)) sind genetische Variationen einzelner Gene, die zu einer veränderten Struktur beziehungsweise Funktion von Proteinen führen können. Einige dieser SNPs besitzen funktionellen Charakter und können dadurch zu einer veränderten Enzymaktivität führen.

Es existieren mehrere SNPs in den Genen der mitochondrialen Isoform der Superoxiddismutase 2 (Mn-SOD) auf Chromosom 6. Da die mitochondriale Mn-SOD eine wichtige Rolle in der Entgiftung von freien Radikalen aus der Atmungskette einnimmt, könnten Mutationen dieses Enzyms zu reduzierter Aktivität und konsekutiver Zellschädigung durch oxidativen Stress führen. Der rs4880 SNP der Mn-SOD bedingt die Ala16Val Variation, bei der es zu einer strukturellen Mutation kommt, die durch den Austausch von Cytosin durch Thymin im Exon 2 zustande kommt. Dadurch wird bei der Translation in die Aminosäuresequenz das Codon 16 beeinflusst, sodass Valin anstelle von Alanin eingebaut wird. Der Austausch von Alanin durch Valin bewirkt bei der Faltung in die Sekundärstruktur des Proteins eine beta-Faltblatt Konfiguration anstatt der erwarteten alpha-Helix Struktur, was den Transport des Enzyms in das Mitochondrium kompromittieren und die antioxidative Enzymaktivität reduzieren könnte [184].

Eine veränderte Mn-SOD Aktivität, die mit dem Genotyp des untersuchten Polymorphismus assoziiert sein könnte, würde die Beteiligung einer mitochondrialen Dysfunktion bei der exzessiven Generierung freier Radikale während einer depressiven Episode nahelegen, deshalb wurde der rs4880 SNP in unserem Patientenkollektiv mitbestimmt.

Für den rs4880 Polymorphismus wurden bereits in mehreren Studien Zusammenhänge mit Krebserkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie Lebererkrankungen nachgewiesen [185, 186]. Der untersuchte Mn-SOD SNP könnte mit erhöhtem oxidativen Stress und einem damit ebenso erhöhten Erkrankungsrisiko für Depression und schwereren therapierefraktären Verläufen assoziiert sein. Im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wurde der rs4880 SNP der Mn-SOD bisher bei Schizophrenie untersucht [187].

In dem für die Glutathionperoxidase kodierendem Gen auf Chromosom 20 wurde der funktionelle Polymorphismus rs1050450 beschrieben, der zu einem Austausch von Prolin durch Leucin (599 C/T; Pro200Leu) führt.

Es wurden Zusammenhänge zwischen diesem SNP mit Alterserkrankungen, Änderungen der antioxidativen Enzymaktivität sowie erhöhtem Krebs- und Depressionsrisiko beschrieben [188, 189].

1.2.4 Oxidativer Stress im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern

In der Pathophysiologie vieler internistischer Krankheitsbilder wurde oxidativer Stress als wichtiger Faktor identifiziert. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Arteriosklerose scheinen ebenso maßgeblich durch oxidative Prozesse bedingt zu sein wie Lungen- oder Nierenerkrankungen [190-195]. Auch bestimmte Krebserkrankungen und rheumatoide Krankheitsbilder gehen mit erhöhtem oxidativen Stress einher [196, 197]. Sogar bei dem über die letzten Jahrzehnte weltweit massiv zunehmendem metabolischen Syndrom und den damit assoziierten Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes wird oxidativer Stress als Auslöser diskutiert [198, 199].

1.3 Oxidativer Stress und Depression

Der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und affektiven Störungen könnte auf der Tatsache beruhen, dass das Gehirn aufgrund seines hohen Sauerstoffverbrauchs mit der damit verbundenen erhöhten Produktion freier Sauerstoffradikale sowie seiner niedrigen Antioxidanzienpiegel besonders anfällig für Schädigungen durch freie Radikale ist [137, 138, 200-203]. Bei unipolarer Depression wurden in Studien erniedrigte enzymatische und nichtenzymatische Antioxidanzienpiegel sowie erhöhte Marker für die Schädigung von Proteinen und Fettsäuren beschrieben [204]. In postmortem Hirngewebeanalysen konnten zum Beispiel erniedrigte Gluthationperoxidase Aktivitäten nachgewiesen werden [183], während sich in klinischen Studien im Blut depressiver Patienten keine Veränderung der GSH-GPx Aktivität zeigte [205]. Die Enzymaktivität von Superoxiddismutasen war in den meisten klinischen Studien bei depressiven Patienten hingegen erhöht [50, 51, 205, 206].

Im Serum depressiver Patienten wurden allerdings auch erniedrigte SOD Aktivitäten gemessen, die sich unter einer Therapie mit Antidepressiva im Verlauf von acht Wochen normalisierten [50]. Ebenso scheint die Gabe von Antioxidantien wie Zink die SOD1 Aktivität depressiver Patienten zu steigern [207].

Zu der Rolle von oxidativem Stress bei der Pathogenese depressiver Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen ist die Datenlage ähnlich widersprüchlich. Ranjekar et al. fanden 2003 erniedrigte SOD-Level in ihrer Studie. Zu gegenteiligen Ergebnissen, nämlich erhöhten SOD Aktivitäten kamen Koluglu et al., 2002 [208, 209].

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit sollte beantworten, ob es Unterschiede zwischen den erythrozytären SOD und GPx-Aktivitäten depressiver Patienten und gesunder Kontrollen gibt und ob es während einer sechswöchigen Psychopharmakotherapie bei depressiven Patienten zu messbaren Veränderungen dieser enzymatischen antioxidativen Schutzmechanismen kommt. Zudem sollten potentielle Korrelationen zwischen den Ergebnissen psychometrischer Tests und den erhobenen Blutparametern untersucht werden. Außerdem wurde die Patientenpopulation in verschiedene Untergruppen unterteilt, um mögliche Unterschiede zwischen Gruppen mit ungleichem Therapieansprechen (Responder/Remitter/Improver), unterschiedlichen ICD-10 Diagnosen oder verschiedenen Krankheitsaktivitäten aufzudecken. Eine Unterteilung nach definierten klinischen Outcomekriterien wurde in den bisherigen Arbeiten zu diesem Thema in dieser Form noch nicht durchgeführt. Gleichzeitig wurde untersucht, ob Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNP) der Gene für die Glutathionperoxidase (GPx) und die mitochondriale Mn-SOD im Patientenkollektiv mit Therapieresistenz und der Schwere des Krankheitsverlaufes korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Vorgehensweise

Die vorliegende Studie ist als eine prospektive Verlaufsstudie angelegt.

Es wurde die Hypothese postuliert, dass eine depressive Episode im Rahmen einer unipolaren oder bipolaren affektiven Störung zu erhöhtem oxidativen Stress führt. Als Folge sollten signifikante Veränderungen der enzymatischen (SOD und GPx Aktivitäten) antioxidativen Mechanismen im Erythrozytenlysat erkrankter Individuen nachweisbar sein. Dies sollte überprüft werden indem die erythrozytären SOD und GPx Aktivitäten einer Gruppe depressiver Patienten über einen sechswöchigen Verlauf mit denen einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen verglichen wurden. Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv nach Schweregraden der Depression, dem Therapieansprechen und ICD-10 Diagnosen in Untergruppen aufgeteilt und bezüglich der Blutwerte und Gesamtscores in psychometrischen Tests miteinander verglichen.

Hierfür wurden insgesamt drei Blutentnahmen in jeweils 14 tägigen Abständen an Patienten, sowie zwei Blutentnahmen an den Kontrollen im Abstand von vier Wochen vorgenommen. Die Messung der erythrozytären SOD und GPx Aktivitäten wurde zum ersten, dritten und vierten Messzeitpunkt durchgeführt. Ausserdem erfolgte bei der Patientengruppe zeitgleich zu den Blutentnahmen die Erfassung der Ausprägung depressiver Symptome im zeitlichen Verlauf mit standartisierten psychometrischen Tests. Damit sollten potentielle Korrelationen des aktuellen Schweregrades einer depressiven Episode mit den beobachteten Blutparametern aufgedeckt werden und die Wirksamkeit der antidepressiven Behandlung gemessen werden.

2.2. Studienteilnehmer

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung

Alle stationären Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München mit der Aufnahmediagnose einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Störung F31.3/4/5 oder unipolaren Depression F32/33 kamen für die Rekrutierung grundsätzlich in Frage.

Es wurde eine Zielprobandenzahl von mindestens n=80 mit n=40 Kontrollen festgelegt.

Kontrollpersonen mit ähnlicher Altersverteilung wie die Probandengruppe wurden in der Klinik sowie im Freundes- und Verwandtenkreis der Doktoranden rekrutiert.

Ein Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV (Mini-SKID) wurde bei Studienbeginn in beiden Gruppen durchgeführt: Bei den Kontrollen zum Ausschluss psychischer Erkrankungen und bei den Probanden, um die Diagnose zu bestätigen.

Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe wurden wie folgt festgelegt:

Alter zwischen 18 und 69 Jahren

Nach ICD-10 Kriterien diagnostizierte depressive Episode einer (F32/33) uni- oder (F31.3/4/5) bipolaren Depression.

Keine chronische somatische Vorerkrankung

Keine Suchtmittelabhängigkeit (F1X, außer F17.X (Tabakabhängigkeit))

Keine psychischen Komorbiditäten wie Persönlichkeitsstörungen (F60), Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F2X.) oder Manien (F31.0/1/2).

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe im Folgenden:

Alter zwischen 18-69 Jahren

Keine psychische Erkrankung (keine F Diagnose)

Keine chronische somatische Erkrankung

Keine Suchtmittelabhängigkeit (F1X, außer F17.X (Tabakabhängigkeit))

2.2.2 Aufklärung und Einverständnis der Patienten

In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wurden den Einschlusskriterien entsprechende, stationär aufgenommene Patienten mit fachärztlich diagnostizierter depressiver Episode auf ihre Teilnahmebereitschaft an der Studie befragt. Bei Interesse wurden potentielle Probanden ausführlich über Ablauf und Ziele der Studie aufgeklärt. Die Aufklärung und die jederzeit widerrufbare Einwilligungserklärung wurden zur offiziellen Bestätigung von den teilnehmenden Patienten unterschrieben.

2.2.3 Ethikvotum

Im Rahmen der Studie wurde der Krankheitsverlauf der Probanden über sechs Wochen beobachtet ohne Einfluss auf die Therapie zu nehmen.

Vier Blutentnahmen stellten die einzige invasive Maßnahme im Beobachtungszeitraum dar. Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU München nach GCP (Good Clinical Practice) Standards bewilligt.

2.2.4 Deklaration von Helsinki

Die vorliegende Arbeit entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und deren Revisionen [210].

2.3 Psychometrische Testverfahren

Die Vorgehensweise mittels psychometrischer Instrumente therapiebedingte Effekte zu detektieren ist ein Konzept, welches von Robert Kellner eingeführt wurde. Er zeigte wie wichtig Instrumente zur Messung von Veränderungen depressiver Symptome im zeitlichen Verlauf sind [211]. Die heutzutage eingesetzten Skalen in klinischen Studien gelten als sensitiv für Veränderungen der Symptomatik (44).

Für die initiale Erfassung und die intermittierende Reevaluation des Erkrankungsgrades wurden in der vorliegenden Studie vier international etablierte Skalen eingesetzt. Drei dieser Skalen sind als Fremdbewertungsbögen ausgelegt: Die Hamilton Rating Scale for Depression-21–Skala (HAM-D), Die Montgomery-Asberg-Depression-Rating–Skala (MADRS) und die sogenannte Clinical Global Impression-Skala (CGI). Die Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität erfolgte über das Beck Depression Inventory (BDI). Diese psychometrischen Tests wurden an allen vier Messzeitpunkten durchgeführt.

Ebenfalls an allen Terminen wurden potentielle Nebenwirkungen der Pharmakotherapie im Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) dokumentiert.

Bei Studieneintritt erfolgte eine Basisdokumentation (BADO) über Krankengeschichte und personenbezogene Daten der Probanden und es wurden mögliche Traumatisierungen in der Kindheit über das sogenannte Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) erfragt. Potentielle Zusammenhänge zwischen dem CTQ und dem UKU mit den untersuchten antioxidativen Enzymsystemen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da der Fokus auf mögliche Korrelationen zwischen depressiver Symptomatik, klinischen Outcomekriterien und den Enzymaktivitäten gerichtet wurde. Die Dokumentation und die einzelnen psychometrischen Tests werden im Folgenden erklärt.

2.3.1 Basisdokumentation (BADO)

In der Basisdokumentation wurden Krankengeschichte inklusive Familienanamnese sowie soziodemographische Daten zusammengefasst.

In der Krankengeschichte wurden alle bisherigen stationären Aufenthalte und die Gesamtdauer stationärer und ambulanter psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Behandlungen dokumentiert. Ebenfalls von Interesse war im Rahmen welcher affektiven Störung die depressive Episode auftrat und ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv handelte. Auch das Alter, bei dem erste

psychiatrische Auffälligkeiten auftraten und die Dauer der aktuellen Beschwerden sowie das Alter bei der ersten ambulanten und stationären Behandlung wurden in der Basisdokumentation festgehalten. Alle bisherigen pharmakologischen Therapien und medikamentenfreie Phasen, psychotherapeutische Behandlungen, Familienanamnese und Suizidalität bzw. Suizidversuche wurden berücksichtigt.

Die Soziodemographischen Daten beinhalten Familienstand, sozioökonomische Verhältnisse und Schul- beziehungsweise Berufsbildung des Patienten. Zudem wurde die Muttersprache, die ethnische Herkunft und die berufliche Situation abgefragt.

Um mögliche organische Störfaktoren des oxidativen Stresses zu berücksichtigen wurden auch chronische somatische Erkrankungen sowie Gewicht und Körpergröße zur Body Mass Index (BMI) Berechnung in der Basisdokumentation vermerkt.

2.3.2 Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)

Die Hamilton-Rating-Scale for Depression (HAM-D; Hamilton, 1960) wurde 1960 von Hamilton entwickelt, um den Schweregrad depressiver Symptome bei Patienten mit vordiagnostizierter Depression zu evaluieren. Die Hamilton Skala ist die am weitesten verbreitete klinische Fremdeinschätzungsskala und wird oft als der „Goldstandard“ angesehen. Die original HAM-D Skala beinhaltet 21 Items, jedoch wurde von Hamilton empfohlen die Punkte der letzten vier Items (Tagesschwankungen der Symptomatik, Depersonalisation/Derealisation, paranoide Symptome und Zwanghaftes Verhalten) nicht in den Gesamtscore miteinzubeziehen, da es sich dabei entweder um untypische Symptome handelt oder sie nicht die Schwere der Depression widerspiegeln [212].

Deshalb liegt die Hamilton Rating Scale for Depression auch in einer 17 Item Version vor. In der vorliegenden Studie wurde die HAM-D-21 Skala verwendet.

Um die Interrater Reliabilität zu steigern wurde von Janet Williams 1988 ein strukturiertes Interview entwickelt [213].

Die HAM-D ist eine multidimensionale Skala. Dies bedeutet, dass der Punktwert eines einzelnen Items nicht als guter prädikativer Wert für den Gesamtpunktwert angesehen werden kann [214]. Es bedeutet auch, dass identische Gesamtpunktwerte von zwei verschiedenen Patienten unterschiedliche klinische Bedeutung haben können (z.B. hohe Punktezahlen bei wenigen Items vs. niedrige Scores bei vielen Items) [215]. Angaben zur internen Konsistenz der HAM-D Skala schwanken in Studien zwischen 0.48 und 0.92 (Cusin et al., 2009). Cronbachs Alpha

Werte, als Maß der internen Konsistenz, konnten durch die Verwendung des strukturierten Interviews gesteigert werden [216]. Als Faustregel für die Interpretation der Alpha Werte gilt: >0,9 exzellent, >0,8 gut, >0,7 akzeptabel, >0,6 fragwürdig, >0,5 schlecht. <0,5 inakzeptabel [217]. Ein beliebiges psychometrisches Instrument sollte nur verwendet werden, wenn ein Alpha-Wert von 0,65 oder mehr erreicht wird. Eine neuere Studie erbrachte Koeffizienten der internen Konsistenz von 0,83 für den HAM-D-17 [218]. Insgesamt weist der Hauptanteil der HAM-D Items eine adäquate Reliabilität auf [219]. Die Interrater Reliabilität (ICC) für die Gesamtscores der HAM-D Skala wird mit 0,83-0,98 sehr hoch angegeben, auch wenn die ICC für einzelne Items schlechter ausfällt. Alle Items zeigten eine gute Reliabilität, wenn die Fragebögen unter Zuhilfenahme von Interview Leitfäden durchgeführt worden sind [220]. Eine ausreichend hohe ICC (>0,60) wurde für die meisten Items der HAM-D Skala erhoben. So wurden in einer Studie bei 21 Ratern ohne Erfahrung mit der HAM-D-Skala ICC Werte für die Gesamtscores von 0,57-0,73 gemessen [221]. Diese Werte können durch geeignetes Training und strukturierte Interviews deutlich gesteigert werden [222]. Die Test-Retest Reliabilität für die HAM-D Skala wurde mit 0.81 angegeben, selbst bei ungeübten Ratern aus verschiedenen Disziplinen [213, 223, 224]. Die Validität der HAM-D-Skala wird mit einer Schwankungsbreite von 0,65 bis 0,90 für globale Kriterien der Erkrankungsausprägung angegeben und wies hohe Korrelationen mit fremdrating Messinstrumenten wie der Montgomery Asberg Depression Rating Skala (MADRS) auf [216]. Der Gesamtscore wird aus der Punktesumme der einzelnen Items gebildet (0-4 oder 0-2 Punkte). Die Gesamtscores können bei Berücksichtigung der ersten 17 Punkte Werte zwischen 0 und 54 annehmen. Die meisten Kliniker akzeptieren folgende Interpretation der Gesamtscores: 0-6 Punkte bedeuten dass keine Depression vorliegt. Gesamtpunktwerte zwischen 7 und 17 Punkten sprechen für eine milde Depression, Scores zwischen 18 und 24 werden als moderate und Scores über 24 Punkte als schwere Depression gewertet. Ein HAM-D Gesamtscore von 7 Punkten oder weniger nach einer Therapie wird von den meisten Ratern als ein Anzeichen für Remission verstanden [225]. Eine Reduktion von mindestens 50% der Gesamtscores im Verlauf der Behandlung wird als Indikator klinischen Ansprechens (Response) interpretiert. Als Hauptlimitation der original HAM-D Skala wurde die unvollständige Erfassung aller Symptombereiche einer Depression, insbesondere neurovegetativer Symptome identifiziert [212, 226]. Ferner fasst die HAM-D-Skala verschiedene Konstrukte (Reizbarkeit und Ängstlichkeit, Interesseverlust und Hoffnungslosigkeit) unter einzelnen Items zusammen und gewichtet verschiedene Symptombereiche ungleich (z.B. Schlaflosigkeit bis zu 6 Punkte, Fatigue Symptomatik maximal 2 Punkte) [213].

Trotzdem ist die Reliabilität und Validität des HAM-D Fragebogen auf der Skalenebene bezüglich innerer Konsistenz ($r=0,73$ und $0,91$) ausreichend [212, 227, 228]. Die inhaltliche Validität ist durch die Tatsache gegeben, dass alle im HAM-D Fragebogen erfassten Symptome zu der klinischen Präsentation einer Depression gehören können und zahlreiche Studien eine Reduktion der Gesamtscores im Verlauf einer Pharmakotherapie zeigen konnten. Deshalb stellt die validierte HAM-D Skala gerade in der klinischen Forschung ein etabliertes Instrument dar.

Es werden ungefähr 12 Minuten benötigt um den Fragebogen mit Informationen aus einem semistrukturierten Interview zu vervollständigen [229].

Die abgefragten Symptome in der HAM-D Skala werden mit jeweils 0-2 bzw. 0-4 Punkten gewichtet.

1. Depressive Stimmung
2. Schuldgefühle
3. Suizidversuche und -gedanken
4. Einschlafstörungen
5. Durchschlafstörungen
6. Früherwachen
7. Leistungsfähigkeit und Interesse
8. Depressive Hemmung
9. Innere Erregung
10. Angstzustände: psychische Symptome
11. Angstzustände: körperliche Symptome
12. Appetitminderung
13. Allgemeine körperliche Symptome
14. Sexualstörungen
15. Hypochondrie
16. Gewichtsverlust
17. Krankheitseinsicht
18. Tagesschwankungen
19. Depersonalisations- Derealisationserleben
20. Paranoide Symptome
21. Zwangssymptome

Nach Summenbildung der 21 Einzelwerte wurde zur Schweregradeinteilung folgende Gesamtergebniseinteilung für die Bewertung festgelegt:

0-7 Punkte: Keine Depression

8-19 Punkte: Leichte Depression

20-29 Punkte: Mittelschwere Depression

>30 Punkte: Schwere Depression [42]

2.3.3 Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)

Die Montgomery-Asberg Depression Rating Skala, im folgenden MADRS abgekürzt, ist eine Skala für die klinische Fremdbewertung der Schwere einer Depression [230]. Diese 10 Item Skala wurde ursprünglich entwickelt, um die Wirkung von Antidepressiva, insbesondere von Trizyklica sensitiver zu erfassen. Da die Skala nicht aktualisiert oder modifiziert wurde, werden neurovegetative Symptome nicht abgefragt. Die MADRS stellt ein weit verbreitetes Fremdratinginstrument dar, für welches ebenfalls strukturierte Interviewleitfäden entwickelt worden sind [224, 231-233]. Die MADRS ist als unidimensionale Skala entworfen, die ihren Fokus mehr auf psychische anstatt auf somatische Aspekte der Depression richtet [234]. Die interne Konsistenz der MADRS wird wegen ihrer hohen Korrelation zwischen allen Items ($r=0,95$) als sehr hoch bewertet [235]. Für deutsche Stichproben geben Maier & Phillipp (1985) eine innere Konsistenz von 0,86 (Cronbachs Alpha) für eine Patientengruppe mit depressiver Symptomatik an ($N = 151$) [236]. Intraklassen Koeffizienten für den Test variieren von 0.66 bis 0.82. [237, 238]. In einer kürzlich durchgeführten psychometrischen Reanalyse von primären Kriterien zur Wirksamkeitsbeurteilung, die von einer Studie zur Wirksamkeit von Citalopram in der Erhaltungstherapie bei älteren depressiven Patienten abgeleitet wurde, zeigte sich die MADRS gegenüber der HAM-D-17 Skala überlegen [215]. Eines der ursprünglichen Ziele in der Entwicklung der MADRS war, ein Ratinginstrument zu schaffen, das sowohl von Psychiatern als auch von Laien verwendet werden kann. In der Originalarbeit zur MADRS wurde die Interraterreliabilität mit Werten zwischen 0,89 und 0,97 angegeben [230].

In einer deutschen Studie wurden jedoch signifikante Diskrepanzen in den Testergebnissen festgestellt, wenn unterschiedlich qualifizierte Personengruppen (Studenten, Pflegekräfte, Psychiater, Psychologen) die Beurteilungen vornahmen [239]. HAM-D-Skala und MADRS werden häufig zusammen als Marker für ein Therapieansprechen verwendet. Die Interrater Reliabilität wurde in einer Arbeit von Iannuzzo et al. sowohl für die Gesamtscores von HAM-D als auch für die Gesamtscores des MADRS Bewertungsbogen als hervorragend beschrieben ($ICC=0,97-0,98$) [240]. Eine ICC von über 0,8 kann als exzellent, 0,7-0,8 als gut, 0,5-0,7

als ausreichend und $<0,5$ als mangelhaft bezeichnet werden [241]. Die Korrelationen der MADRS mit der HAM-D Skala waren mit 0,80 bis 0,90 generell hoch [216, 242]. Die Durchführungsobjektivität der MADRS ist durch ihre klare Operationalisierung und die Erläuterungen sowohl zum Inhalt der Items als auch den sprachlichen Erläuterungen zu den einzelnen Antwort-Abstufungen gegeben. Die Auswertungsobjektivität wird gewährleistet, weil lediglich ein Summenscore zu bilden ist. Für die Interpretation des Gesamtwertes liegen Cut-Off-Werte vor [243]. Hohe Korrelationen ($r=0.85$) der MADRS mit der HAM-D-Skala sprechen für ihre konvergente Validität [239]. Die MADRS-Skala wurde mit der HAM-D-Skala hinsichtlich der Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik verglichen. Die Korrelation für die MADRS-Skala war mit 0.71, etwas höher als für die HAM-D-Skala (0.65) [237].

Es werden zehn Symptome einer Depression mit jeweils 0-6 Punkten bewertet, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen:

1. sichtbare Traurigkeit
2. berichtete Traurigkeit
3. innere Spannung
4. Schlaflosigkeit
5. Appetitverlust
6. Konzentrationsschwierigkeiten
7. Untätigkeit
8. Gefühllosigkeit
9. Pessimistische Gedanken
10. Selbstmordgedanken

Ein Gesamtpunktwert von 35 bis 60 Punkten zeigt eine schwere Depression an, während ein Gesamtscore von 6 Punkten oder weniger als Remission interpretiert wird [229].

0-6 Punkte: Keine Depression

07-19 Punkte: Leichte Depression

20-34 Punkte: Mittelschwere Depression

≥ 35 Punkte: Schwere Depression [42]

2.3.4 Clinical Global Impression-Scale (CGI)

Die CGI-Skalen stellen eine Gruppe häufig verwendeter Ratinginstrumente für die Beurteilung von Symptomausprägung, Therapieansprechen und der Wirksamkeit von Behandlungen bei Patienten mit psychiatrischen Störungen dar [244].

Die CGI-Skala ist ein valides Messinstrument des klinischen Outcome für den Routinegebrauch im stationären klinischen Bereich. Sie bietet eine Reihe von Vorteilen, wie die etablierte Verwendung in der psychiatrischen Forschung, Sensitivität gegenüber Veränderungen, schnelle und einfache Durchführbarkeit, Verwendbarkeit über Diagnoseklassen hinweg und Reliabilität in den Händen erfahrener Kliniker [245].

In einer Arbeit von A. Kadouri und E. Corruble aus dem Jahr 2007 wurden durchgehend ICC Werte von $>0,6$ erhoben, was einer ausreichend bis guten Interrater Reliabilität entspricht [246].

Obwohl die Validität der Skala anerkannt ist, wird sie von vielen Forschern als subjektiv angesehen, da man bei der Zustandsbeurteilung von Patienten auf die persönliche Erfahrung mit typischen Fällen der jeweiligen psychiatrischen Erkrankung zurückgreifen muss.

Es handelt sich um eine Fremdrating Skala, die aus vier Items besteht:

Item 1 erfasst den Schweregrad der Erkrankung auf einer Likert-Skala mit 1 (Patient nicht krank) bis 7 (Patient extrem schwer erkrankt).

Item 2 bewertet die Veränderung des klinischen Eindrucks im zeitlichen Verlauf mit 1 (Zustand sehr viel besser) bis 7 (Zustand sehr viel schlechter).

Unter dem dritten Punkt wird die therapeutische Wirksamkeit der Pharmakotherapie mit 1 (vollständige Remission) bis 4 (Zustand unverändert oder schlechter) beurteilt.

Item vier evaluiert die Nebenwirkungen von Medikamenten mit 1 (keine) bis 4 (Überwiegen den therapeutischen Effekt).

Eine Bewertung der Unterpunkte mit 0, bedeutet eine mangelnde Beurteilbarkeit dieser. Bei der initialen CGI Erhebung müssen die Items 2-4 mit 0 gewertet werden. Neben der von uns gewählten Version wurden Varianten entwickelt und für bestimmte Fragestellungen optimiert.

Die CGI-S (CGI-Severity Scale) ist in sieben Punkte untergliedert und dient der Erfassung der Erkrankungsausprägung zum Zeitpunkt der Erhebung. Die Unterteilung der Schwere der Erkrankung erfolgt mit 1: nicht krank; 2: grenzwertig psychisch krank; 3: leicht erkrankt; 4: moderat erkrankt; 5: deutlich krank; 6: schwer krank; oder 7: extrem krank.

Die CGI-I (CGI-Improvement Scale) besteht ebenfalls aus sieben Punkten und dient zur Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung ab Beginn einer therapeutischen Intervention. So kann der Zustand eines Patienten im Verlauf mit 1: sehr viel besser; 2: viel besser; 3: etwas besser; 4: nicht besser; 5: etwas schlechter; 6: viel schlechter oder 7: sehr viel schlechter beurteilt werden.

Die CGI-Efficacy Index Skala ist in vier Unterpunkte mit jeweils vier items unterteilt und soll die therapeutischen Effekte der Therapie mit 1: unverändert bis schlechter; 2: minimal besser; 3: moderat besser; 4: keine Nebenwirkungen, keine Nebenwirkungen die den Patienten beeinträchtigen, Nebenwirkungen die den Patienten signifikant beeinträchtigen, Nebenwirkungen die den Patienten erheblich beeinträchtigen und den therapeutischen Nutzen überwiegen, beurteilen [244].

2.3.5 Beck Depression Inventory (BDI)

Das Beck Depression Inventory (BDI; Beck et.al., (1961)) stellt eine Selbstbeurteilungsskala depressiver Symptome dar. Sie wurde ursprünglich für die Evaluation der Wirksamkeit von psychoanalytisch orientierter Psychotherapie bei Depression entwickelt [247]. Die Skala soll die momentane Ausprägung depressiver Symptome bei Testnehmern erfassen. Sie ist nicht für die Diagnosestellung einer Depression geeignet [248]. Das BDI ist von Harcourt Assessment Inc. urheberrechtlich geschützt. Die Skala inklusive Leitfaden können über die Website von Harcourt Inc. bezogen werden.

1988 veröffentlichten Beck und Kollegen eine Metaanalyse aller psychometrischen Studien über das BDI von 1961 bis Juni 1986 und ermittelten Cronbachs alpha Werte von 0,86 für psychiatrische Patienten, was einer hohen internen Konsistenz entspricht [249]. Bei psychometrischen Selbsteinschätzungsskalen wird die Erhebung von Test-Retest Reliabilitäten durch die Tatsache erschwert, dass die Korrelationskoeffizienten wegen Übungs- und Gedächtniseffekten fälschlicherweise zunehmen können. Trotzdem fand eine spanische Studie für das BDI Test-Retest Reliabilitäten zwischen 0,65 und 0,72 [228]. Die konvergente Validität des BDI wird mit Werten von 0,27 bis 0,89 als extrem variabel angegeben [250]. Beck und Kollegen zeigten, dass die mittlere Korrelation des BDI mit der HAM-D Skala bei 0,73 liegt [251]. Der Trennschärfekoeffizient liegt bei $\geq r=0,40$. Die Reliabilität weist eine hohe interne Konsistenz auf (meist $>\alpha=90$). In Abhängigkeit von der Stichprobe zwischen $r=0,73$ und $r=0,95$.

Bezüglich der Validität weist das BDI hohe Korrelationen zwischen $r=0,71$ bis $r=0,89$ mit anderen Selbstbeurteilungsverfahren auf. Die Korrelation mit Fremdbewertungstests wie dem HAM-D werden jedoch nur mit 0,34 beziehungsweise 0,37 angegeben [252]. Änderungen in BDI Scores korrelieren positiv ($r=0,67$) mit der klinischen Einschätzung mittels der CGI-Skala. Der Cut-Off Wert, ab wann eine Depression vorliegt, wurde mit >13 Punkten festgelegt [253].

Die originale Version des BDI beinhaltet 21 Items, die verschiedene Symptombereiche abdecken und die Symptomschwere auf einer Likert Skala von 0 bis 3 abfragen. Selbsteinschätzungsskalen besitzen gegenüber Fremdeinschätzungsskalen einige Vorteile wie geringeren Zeit- und Personalaufwand, sowie einen besser standardisierten Erhebungsprozess [254].

Eine gewisse Lesefähigkeit ist für Selbstrating-Skalen Voraussetzung, deshalb wurde das BDI in klarer Wortwahl auf dem Leseniveau eines Fünftklässlers verfasst und ist somit leicht verständlich [248].

Folgende 21 Items, bezeichnet mit den Buchstaben A-U werden abgefragt und gemäß ihres Ausprägungsgrades mit 0-3 bewertet:

A:Traurigkeit B:Pessimismus C:Versagen D:Unzufriedenheit E:Schuldgefühle
F:Strafwünsche G:Selbsthass H:Selbstanklagen
I:Suizidimpulse J:Weinen K:Reizbarkeit L:Soziale Isolation
M:Entschlussunfähigkeit N:Negatives Körperbild O:Arbeitsunfähigkeit
P:Schlafstörungen Q:Ermüdbarkeit R:Appetitverlust S:Gewichtsverlust
T:Hypochondrie U:Libidoverlust

Zur Interpretation der Ergebnisse wird folgender Auswertungsschlüssel verwendet: 0-8 Punkte: keine Depression, 9-13 Punkte: minimale Depression, 14-19 Punkte: milde Depression, 20-28 Punkte: mittelschwere Depression, 29-63 Punkte: Schwere Depression [251].

Das BDI kann als zuverlässiges, konsistentes, valides und sensibles Instrument in der Verlaufsbeurteilung einer Depression angesehen werden.

2.3.6 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Für die Erfassung früher traumatischer Erlebnisse hat sich international die Kurzform des Childhood Trauma Questionnaire durchgesetzt [255]. Es konnte eine befriedigende bis sehr gute interne Konsistenz für die meisten Subskalen erzielt werden. Der Median des Reliabilitätskoeffizienten über verschiedene Stichproben erreichte Werte von 0.66 (für physische Vernachlässigung) bis 0.92 (für sexuellen Missbrauch). Die Stabilitätskoeffizienten erreichten für den CTQ-LF (long-form) im Intervall von durchschnittlich 3,6 Monaten Werte zwischen 0.80 und 0.83, die Antworten sind also über Zeit stabil [255].

Die internen Konsistenzen waren in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe (N=2500) mit $\alpha \geq 0,80$ hoch. Die 5-Faktoren Struktur des Tests zeigte eine nur ausreichende Modellgüte aufgrund der Subskala "körperliche Vernachlässigung", die hohe Interkorrelation und geringe interne Konsistenz aufwies. Die Konstruktvalidität konnte durch positive Korrelationen mit Ängstlichkeit/Depressivität sowie durch negative Korrelationen mit Lebenszufriedenheit belegt werden. Eine Validierung der deutschen Bearbeitung des CTQ ist in Vorbereitung. Im Rahmen einer Pilotstudie zeichnet sich eine gute psychometrische Qualität des Fragebogens ab. Normwerte für den deutschsprachigen Raum liegen derzeit noch nicht vor [256]. Für die retrospektive Erfassung von Kindesmisshandlungen stellt der CTQ ein reliables und valides Selbstbeurteilungsinstrument dar [257].

Die folgenden Aspekte kindlichen Missbrauchs und Vernachlässigung im Kindesalter werden erfasst:

Fünf Subskalen erfassen: emotionalen, körperlichen und sexuellen Missbrauch sowie emotionale und körperliche Vernachlässigung in der Kindheit.

Zwei Subskalen erfragen Inkonsistenz Erfahrungen wie das Fehlen von Bezugspersonen und einem geregelten Alltag in der Jugend. Auch potentielle Neigungen zu Verleugnung und Bagatellisierung werden erfasst.

Der Score jeder Subskala reicht von fünf Punkten (kein Missbrauch oder Vernachlässigung in der Vergangenheit) bis zu 25 Punkten (extreme Erfahrungen von Missbrauch und Vernachlässigung) [255].

2.3.7 Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)

Bei der Utvalg for Kliniske Undersogelser-Skala (UKU) handelt es sich um ein klinisches Instrument zur Erfassung von Nebenwirkungen der Pharmakotherapie bei psychiatrischen Patienten [258]. Im zeitlichen Verlauf der Therapie werden in den Unterskalen psychische, neurologische, vegetative oder sonstige Nebenwirkungen oder unerwünschte Effekte dokumentiert, die potentiell auf Medikamente zurückzuführen sind. Die Unterpunkte weisen eine Likert Skalierung von 1-3 auf, welche die Ausprägung der Nebenwirkung quantifiziert, wobei 1 leichten, 2 moderaten und 3 schweren, möglicherweise durch Medikamente, ausgelösten Symptomen entspricht. Inwieweit ein Zusammenhang zwischen den geäußerten Symptomen und der Pharmakotherapie wahrscheinlich ist, wird auf einer gesonderten Skala (1=unwahrscheinlich, 2=möglich, 3=wahrscheinlich) evaluiert.

Bei Einnahme mehrerer Medikamente wird vermerkt, welche Wirkstoffklasse am ehesten für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich gemacht werden kann. Es wird abgefragt, ob die Nebenwirkungen den gewünschten therapeutischen Effekt überwiegen und falls dies vorliegt als Konsequenz eine Behandlung der Nebenwirkungen, ein Wechsel der Wirkstoffklasse, eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Präparats in Erwägung gezogen wurden.

2.4 Laborchemische Analysen

2.4.1 Materialgewinnung

Bei der Patientengruppe wurden insgesamt drei Blutentnahmen im Abstand von vier (zwischen erstem und zweiten Messzeitpunkt) und zwei Wochen (zwischen dritten und vierten Messzeitpunkt) lege artis durchgeführt.

Bei der Kontrollgruppe erfolgten zwei Blutentnahmen im Abstand von mindestens vier Wochen.

Für die Materialgewinnung wurden Antikoagulanzenbeschichtete (Li-Hep 7,5ml, EDTA 2,6ml) bzw. Homocystein-Z-Gel (2,6ml) beschichtete Sarstedt S-Monovetten und Sarstedt Safety-Multifly Kanülen verwendet.

2.4.2 Bestimmung der Superoxiddismutase (SOD) Enzym-Aktivität

Es wurde die Aktivität der zytosolischen Cu/Zn-SOD in einem Erythrozytenlysat am 1., 3. und vierten Termin gemessen. Für die Aktivitätsbestimmung wurden Cayman Chemical Superoxide Dismutase Assay Kits (Item No. 706002) verwendet. Dieser Assay verwendet ein Tetrazolium-Salz, um Superoxidradikale nachzuweisen. Eine Unit SOD wird als die Menge an Enzymen definiert, die benötigt wird, um 50% der Superoxidradikale in O_2 und H_2O_2 zu dismutieren. Das Kit misst alle drei Typen der SOD (Cu/Zn-, Mn-, Fe-SOD), wobei die mitochondriale Mn-SOD separat gemessen werden kann. Das Nachweisspektrum des Assays wird mit 0,005-0,050 U/ml SOD angegeben. Der interassay Coeffizient wird mit 3,2% angegeben, wenn 60 Assays am selben Tag unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden.

Vorbereitung der Reagenzien:

1. Assay Puffer (10X) (Item No. 706001):

Um 96 Wells zu analysieren werden 3ml Assay Puffer Konzentrat mit 27ml HPLC-Wasser (High Pressure Liquid Chromatography) verdünnt. Dies ergibt einen Analyse Puffer der 50mmol Tris-HCL, 0,1mmol Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) und 0,1 mM Hypoxanthin, bei einem pH Wert von 8 enthält. Dieser Puffer wurde verwendet, um den Radikaldetektor zu verdünnen. Der Puffer kann bei 4° C mindestens zwei Monate gelagert werden.

2. Probenpuffer (10X) (Item No 706003):

Zwei ml des Probenpufferkonzentrates wurden mit 18 ml HPLC-Wasser verdünnt um

96 Wells zu analysieren. Dieser Puffer (50mmol Tris-HCL pH 8) wurde verwendet, um die SOD Standards vorzubereiten und um die Xanthinoxidase und SOD Proben vor der Analyse zu verdünnen. Bei 4° C ist der verdünnte Puffer mindestens sechs Monate haltbar.

3. Radikal Detektor (Item No 706004):

Die Phiolen enthalten 250 Mikroliter einer Tetrazoliumsalzlösung. Vor Gebrauch wurden 50 Mikroliter der Lösung in eine weitere Phiole übertragen und mit 19,95ml verdünntem Assay Puffer verdünnt. Die Phiole wurde mit Aluminiumfolie abgedeckt. Sie enthält genügend Radikaldetektor für 96 Wells. Der verdünnte Radikaldetektor ist für zwei Stunden stabil. Nicht verwendeter Radikal Detektor kann bei -20° C gelagert werden.

4. SOD Standard (Item No. 706005):

Die Phiolen enthalten 100 Mikroliter boviner Erythrozyten-SOD (Cu/Zn). Die aufgetauten Enzyme wurden auf Eis gelagert. Für die Bestimmung der Standardkurve wurden 20 Mikroliter des SOD Standard mit 1,98ml des Probenpuffers verdünnt, um die konzentrierte Grundlösung zu erhalten. Nun wurden sieben saubere Reagenzgläser mit den Buchstaben A-G markiert und mit aufsteigenden Mengen an SOD Grundlösung (A:0, B:20, C:40, D:80, E:120, F:160, G:200 µ-liter) und fallenden Konzentrationen Probenpuffer (A:1000, B:980, C:960, D:920, E:880, F:840, G:800) befüllt.

Die Blutproben wurden innerhalb von 30 Minuten nach Abnahme im Labor bei 1000 x g für zehn Minuten bei vier Grad Celsius zentrifugiert. Nach Abpipettieren der gelben Plasmaschicht wurde der Leukozytensaum von den Proben entfernt und verworfen. Im nächsten Schritt wurden die roten Blutkörperchen in ihrem vierfachen Volumen an eiskalten HPLC-Wasser (hochgereinigtes Analysewasser) lysiert und anschliessend mit 10000 x g bei vier Grad für 15 Minuten zentrifugiert. Nun wurde das überstehende Erythrozytenlysate für den Assay gesammelt und auf Eis gelagert. Das Lysat ist bei -80 Grad Celsius für einen Monat stabil.

Bevor die SOD Aktivität bestimmt werden konnte, musste das Lysat mit einem Proben-Puffer 1:100 verdünnt werden.

Die Durchführung des Assays erfolgte in fünf Schritten:

Zunächst wurden in die dafür vorgesehenen Standard Wells jeweils 200 Mikroliter des verdünnten Radikaldetektors und 10 Mikroliter der Standardgrundlösung (Reagenzgläser A-G) gegeben.

In die Proben Wells wurden 200 Mikroliter des verdünnten Radikaldetektors und 10 Mikroliter Probenmaterial pipettiert.

Im nächsten Schritt wurde die Reaktion durch den Zusatz von 20 Mikrolitern verdünnter Xanthin Oxidase in alle Wells pipettiert. Es wurde darauf geachtet, die Xanthin Oxidase möglichst schnell hinzuzugeben und die entsprechende Zeit notiert. Jetzt wurde die 96 Well Platte für ein paar Sekunden mit Abdeckung geschüttelt, um eine Vermischung der Reagenzien zu bewirken.

Im letzten Schritt wurde die Platte für 30 Minuten bei Raumtemperatur auf einem Rüttler inkubiert und im Anschluss die Adsorption bei 440-460 nm unter der Verwendung eines Plateraders gemessen.

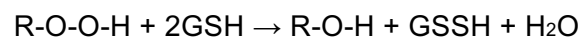
Zur Analyse und Angabe der SOD Aktivität in U/ml mussten zunächst die Durchschnittsabsorptionswerte jedes Standard- und Probensamples berechnet werden. Um die linearisierte Rate zu erhalten musste die Standard A Absorbierung durch sich selbst und durch alle anderen Absorptionen der Standard- und Probensamples geteilt werden. Diese lineare SOD Standardkurve kann nun als Funktion der endgültigen SOD Aktivität (U/ml) als Graph dargestellt werden und muss für jeden Assay individuell bestimmt werden.

Um die SOD Aktivität zu berechnen wurde die linearisierte Rate für jede Probe in die aus der linearen Regression erhaltene Gleichung eingesetzt. Ein Unit ist die Menge Enzym, die benötigt wird, um 50% der Superoxidradikale zu dismutieren. Die SOD Aktivität wird standardisiert durch die Verwendung von gepaarten Cytochrom C und Xanthin Oxidase Assay.

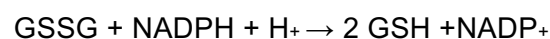
2.4.3 Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität (GPx)

Es wurde die Aktivität der zytosolischen GPx-1-Aktivitäten in einem Erythrozytenlysat am 1., 3. und vierten Termin gemessen. Für die Aktivitätsbestimmung wurden Cayman Chemical Glutathion Peroxidase Assay Kits (Item No. 703102) verwendet. Gemäß der Definition, dass eine Unit die Menge an Enzym ist, welche die Reaktion von 1 nmol Substrat in einer Minute katalysiert, erfolgte die Angabe der GPx Aktivität in nmol/min/ml.

Diese Reagentienkits messen die GPx-1-Aktivität indirekt über eine gekoppelte Reaktion mit dem Enzym Glutathion Reduktase (GR). Oxidiertes Glutathion (GSSG), ein Produkt aus der Reduktion von Hydroxyperoxid, wird in seine reduzierte aktive Form durch die GR und NADPH zurückgeführt.



Glutathionperoxidasereaktion



Glutathionreduktasereaktion

Die Oxidation von NADPH zu NADP⁺ ist von einer Abnahme der Lichtabsorption bei 340nm begleitet. Unter Bedingungen, bei denen die GPx-Aktivität geschwindigkeitsbestimmend ist, kommt es in der Probe zu einer direkt proportionalen Abnahmerate in der Absorption bei 340nm [259].

2.4.4 Bestimmung der Single Nucleotide Polymorphismen rs1050450 (599 C/T; Pro200Leu) im Glutathion Peroxidase Gen (GPx-1) und rs4880 (Ala16Val) im Mangan Superoxid Dismutase Gen (MnSOD)

DNA-Präparation

Aus 7,5 ml EDTA-Blut wurde die DNA mittels des „Invosorb Blood Giga“-Kit der Firma Invitek (Invitek, Berlin) nach Herstellerangaben präpariert.

Genotypisierung

Die SNPs rs1050450 (599 C/T; Pro200Leu) im Glutathion Peroxidase Gen (GPx-1) und rs4880 (Ala16Val) im Mangan Superoxid Dismutase Gen (MnSOD) wurden

mittels der TaqMan® Methode mit Hilfe kommerziell erhältlicher „Assays-on-Demand, bzw Assays-on-Design“ am ABI7000 System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) durchgeführt (Assay-IDs: rs1050450: AHQJHIY; rs4880: C_8709053_10).

Die PCR Reaktion wurde jeweils nach Herstellerangaben mit 50 ng DNA und TaqMan® Genotyping Master Mix in 10 µl Gesamtvolumen ausgeführt.

Alle Auswertungen erfolgten unter einfach blinden Bedingungen durch zwei unabhängige Personen. Das Laborpersonal hatte keinerlei Information zur Herkunft der DNA Proben und wurde nicht über die Diagnosen der Patienten informiert.

2.5 Statistik

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde die Statistiksoftware SPSS Version 16.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, 2007) verwendet. Zunächst wurden deskriptive Daten wie die prozentualen Verteilungen, die mittleren Standardfehler, die Standardabweichungen, die arithmetischen Mittelwerte sowie Maxima und Minima aller relevanten Variablen berechnet. Für die Signifikanzprüfung wurden der T-Test für abhängige Stichproben angewendet, um die Mittelwertgleichheit zu ermitteln. Um die Varianzgleichheit zu bestimmen wurde der Levene-Test eingesetzt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Test wurden potentiell signifikante Unterschiede zwischen normalverteilten Daten untersucht. Die Angabe eines 95% Konfidenzintervalls gilt nur für normalverteilte Daten. Bei den Auswertungsergebnissen der CGI-Skala konnte keine Normalverteilung vorausgesetzt werden, weshalb ein Kruskal-Wallis-Test für non-parametrische Daten durchgeführt wurde und die Werte als Minimum und Maximum angegeben werden. Der Vergleich der Ergebnisse zu den vier Messzeitpunkten erfolgte bei fehlender Normalverteilung mit dem Friedmann-Test für non-parametrische, verbundene Stichproben. Mögliche Unterschiede in den deskriptiven Daten zwischen den Blutentnahmezeitpunkten wurden mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben berechnet. Für den p-Wert als Maß der Signifikanz wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Da als primäre Hypothese der vorliegenden Arbeit der Vergleich der Parameter des oxidativen Stresses von Patienten und gesunden Kontrollen festgelegt wurde und die restlichen Analysen explorativen Charakter aufwiesen, wurde auf die Korrektur für multiples Testen verzichtet. Assoziationen zwischen Genotypen und der Höhe der Marker des

oxidativen Stresses wurden mittels ANOVA (analysis of variance) berechnet. Potentielle Korrelationen zwischen Blutparametern und psychometrischen Testergebnissen wurden mittels Pearson-Korrelations-Tests für lineare Zusammenhänge und Spearman-Ranglisten-Tests für nichtlineare Zusammenhänge bestimmt. Ein Korrelationskoeffizient mit einem Wert von +1 (bzw. -1) zeigt einen vollständig positiven (bzw. negativen) Zusammenhang zwischen beobachteten Parametern an. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 besteht kein Zusammenhang.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

In die Studie wurden insgesamt 82 stationäre Patienten mit einer fachärztlich diagnostizierten depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren affektiven Störung aufgenommen. Nach ICD-10 Diagnosen unterteilt hatten 68 Patienten (82,9%) eine unipolare Depression (F32.X/33.X) und 14 (17,1%) eine depressive Episode bei bipolarer Störung (F31.3/4/5). Es wurden 45 (54,9%) weibliche und 37 männliche (45,1%) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 43,98 Jahren rekrutiert. Die männlichen Probanden waren im Mittel 46,41 Jahre alt, während die Frauen im Durchschnitt 43,98 Jahre alt waren. Die Kontrollgruppe bestand aus 25 (52,1%) Frauen und 23 (47,9%) Männern. Das Durchschnittsalter der Kontrollen wurde mit 41,75 Jahren berechnet, wobei die Männer durchschnittlich 37,74 Jahre und die Frauen 45,44 Jahre alt waren. Für 34 der Patienten (41,5%) war es der erste stationäre Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik. 48 Patienten (58,5%) befanden sich zum wiederholten Male in stationärer psychiatrischer Behandlung.

3.1.1 Drop Outs

Initial wurden 82 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Verlauf mussten vier Probanden ausgeschlossen werden, da bei diesen Patienten während des stationären Aufenthaltes die Hauptdiagnose in eine emotional instabile Persönlichkeitsstörung geändert wurde. Für die Messung der Superoxiddismutase-Aktivität standen noch 78 verbliebene Probanden zur Verfügung, von denen 12 (15,4%) vorzeitig ausschieden, wobei 5 Patienten nach dem ersten Messzeitpunkt und weitere 7 Patienten nach dem zweiten Messzeitpunkt ausfielen. Folglich nahmen 66 Patienten (84,6%) an allen SOD Messzeitpunkten teil.

Bezüglich der GPx Aktivität konnten aufgrund eines durch falsche Herstellerangaben zur Lagerungstemperatur der Proben bedingten Messfehlers nur 42 Blutproben verwertet werden. Die Anzahl der GPx Messungen reduzierte sich nach dem ersten Messzeitpunkt um 5 Patienten und nach dem zweiten Messzeitpunkt um 1 Probanden, sodass insgesamt 36 Patienten (85,7%) für die Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität zur Verfügung standen.

Alle Drop-Outs waren durch Entlassungen bedingt.

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Patientenzahlen der einzelnen Messzeitpunkte.

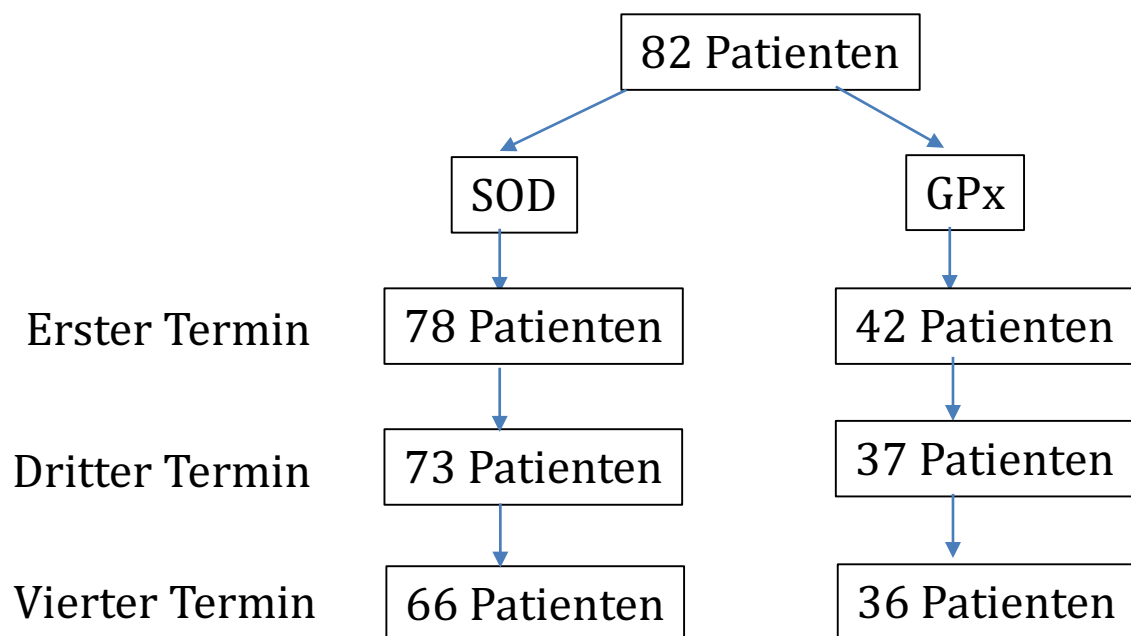


Abbildung 1 Übersicht über die Drop-Outs

3.2 Übersicht über anamnestische bzw. demographischen Daten des Patientenkollektivs

Stichprobenverteilung

In die Untersuchung wurden insgesamt 130 Personen aufgenommen. Diese verteilten sich auf 82 Patienten und 48 Kontrollen. Die 82 Patienten waren zu 45,1% männlich, die Kontrollen waren zu 47,9% männlich. Die Herkunft der Kontrollen war vollständig europäisch, das Patientenkollektiv war bis auf ein Individuum ebenfalls europäischer Herkunft. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen. Die Patienten waren im Mittel etwa 4 Jahre älter als die Kontrollen. Der Unterschied war nicht signifikant. Zehn (12,2%) Patienten hatten eine depressive Episode bei bipolarer Störung, der Rest, 68 Patienten (87,8%) hatten eine unipolare Depression. Über die Hälfte der Patienten (59,8%) hatten eine Erstmanifestation der Krankheit. 9 Patienten wurden vor ihrer Behandlung schon medikamentös versorgt. Die Übersicht über das Patientenkollektiv ist aus Tabelle 2 zu entnehmen.

	Patienten N=82	Kontrollen N=48	p
Geschlecht:			0,9
männlich	37 (45,1%)	23 (47,9%)	
weiblich	45 (54,9%)	25 (52,1%)	
Alter (SA)	45,1 (13,7)	41,8 (16,6)	0,245
Diagnose (DSM IV):			
F31.X	10 (12,2%)	0 (,%)	
F32.X	24 (29,3%)	0 (,%)	
F33.X	48 (58,5%)	0 (,%)	
Herkunft:			
Afrikaner	1 (1,22%)	0 (,%)	
Europäer	81 (98,8%)	48 (100%)	
Erstmanifestation:			
ja	49 (59,8%)	0 (,%)	
nein	33 (40,2%)	0 (,%)	
Medikamentöse Vorbehandlung:			
ja	9 (11,4%)	0 (,%)	
nein	70 (88,6%)	0 (,%)	

Tabelle 2: Übersicht über die anamnestischen Daten des Gesamtkollektivs (Erklärung der DSM-IV Diagnosen: F31.X=Bipolare Störung, F32.X=Depressive Episode, F33.X=rezidivierende depressive Störung)

Tabelle 3 zeigt die 82 Patienten aufgeteilt nach Geschlecht. Die männlichen Patienten waren im Schnitt 46,4 (SA 13,2) Jahre alt. Die Frauen dieses Kollektivs waren 44 Jahre alt (SA 14,2). Der Altersunterschied konnte nicht signifikant nachgewiesen werden. Bei beiden Geschlechtern waren die F33 Diagnosen die häufigsten. Bei den Frauen waren diese mit 64,5% etwas höher als bei den Männern (51,4%). Die Verteilung der Diagnosen zwischen den Geschlechtern wies keinen signifikanten Unterschied auf. Sowohl bei der medikamentösen Vorbehandlung, als auch bei der Erstmanifestation lagen die Männer prozentual über den Frauen. In beiden Vergleichen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden

	männlich N=37	weiblich N=45	p
Alter (SA)	46,4 (13,2)	44,0 (14,2)	0,426
Diagnose:			0,312
F31.X	4 (10,8%)	6 (13,3%)	
F32.X	14 (37,8%)	10 (22,2%)	
F33.X	19 (51,4%)	29 (64,4%)	
Herkunft:			1,000
Europäer	37 (100%)	41 (97,6%)	
Afrikaner	0 (0,00%)	1 (2,4%)	
Erstmanifestation:			0,529
ja	24 (64,9%)	25 (55,6%)	
nein	13 (35,1%)	20 (44,4%)	
Medikamentöse Vorbehandlung:			0,075
ja	7 (18,9%)	2 (4,76%)	
nein	30 (81,1%)	40 (95,2%)	

Tabelle 3: Übersicht der anamnestischen Daten der Patientengruppe (Erklärung der DSM-IV Diagnosen: F31.X=Bipolare Störung, F32.X=Depressive Episode, F33.X=rezidivierende depressive Störung)

3.3 Ergebnisse der Enzymaktivitäten von Probanden im Vergleich zu Kontrollen

Um den möglichen Messfehler der Kontrollen zu verringern, wurden die Werte der Messzeitpunkte 1 und 4 dieses Kollektivs gemittelt. Dieser Wert wurde den Messungen der Patienten zu den beiden Zeitpunkten 1 und 4 gegenübergestellt.

Tabelle 4 zeigt die Mediane, die 25% und 75% Quantile sowie die Werte der Mann Whitney U Tests.

	Patienten Termin 1	Patienten Termin 4	Kontrollen	Termin 1 vs Kontrolle		Termin 4 vs Kontrolle	
	N=42	N=36	N=34	W- Statis tik	p	W- Statist ik	p
GPx (in nmol /min /ml)	588 [464;667]	543 [472;658]	573 [478;647]	737	0,8 14	604	0,778
	N=78	N=66	N=43				
SOD (in U/ml)	1874 [1474;2315]	1594 [1384;1981]	1842 [1428;218 9]	1794	0,8 86	1108	0.054

Tabelle 4: Übersicht der Mediane SOD und GPx zu dem ersten und vierten Termin der Patienten, sowie der gemittelten Werte der Kontrollen

3.3.1 SOD Gesamt

Die Mittelwerte der SOD Messungen zu den Zeitpunkten 1 und 4 lagen bei den Kontrollen leicht über den Werten der Patienten. Der Unterschied von 67 Punkten war nicht signifikant (p-Wert 0,48). Auch die graphische Darstellung zeigte keine nennenswerten Unterschiede.

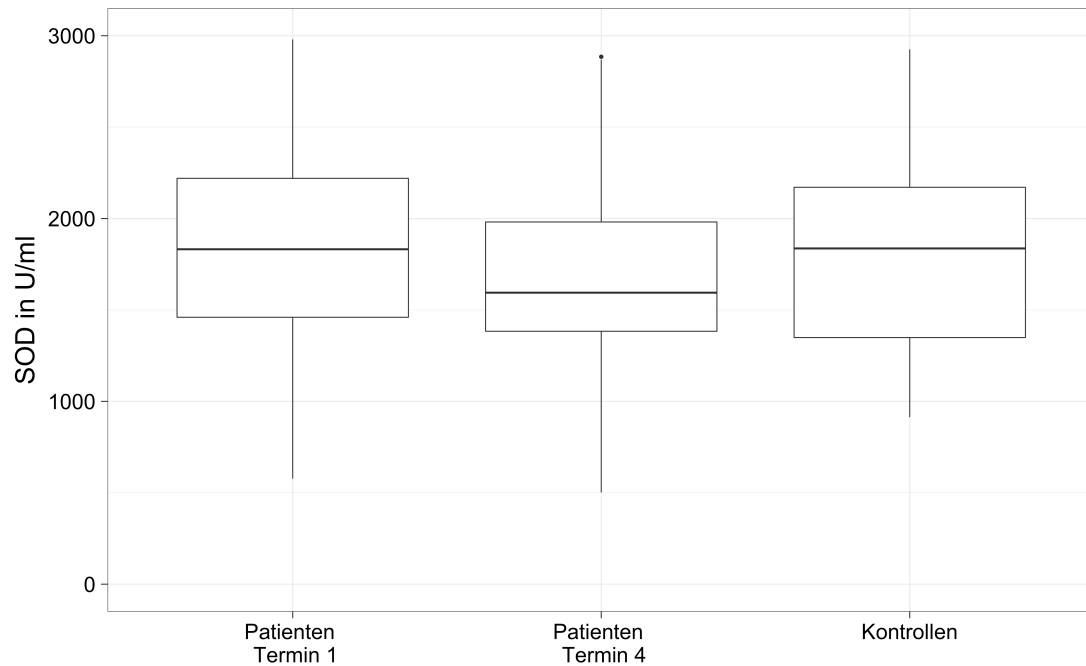


Abbildung 2: Vergleich der Mittelwerte von SOD Aktivitäten zwischen Patienten und Kontrollen

3.3.2 GPx Gesamt

Der Mittelwert der GPx der beiden Messungen war, im Mittel, fast gleich. Die Patienten hatten einen um 1 Punkt erhöhten Mittelwert. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,908 nicht signifikant. Das Boxplot verdeutlicht dieses Ergebnis.

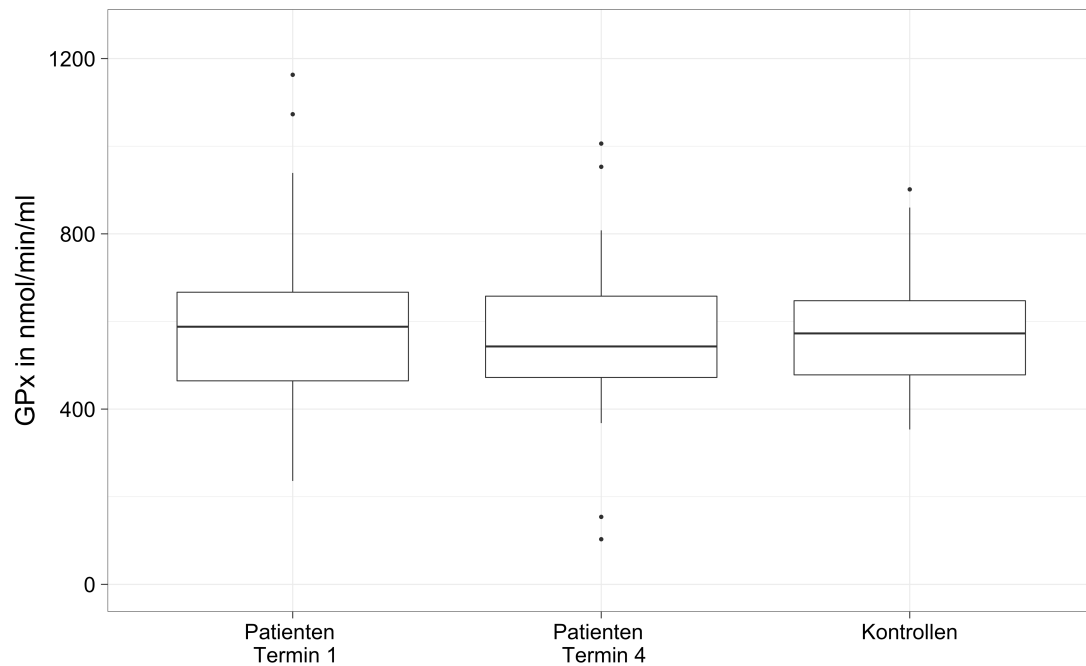


Abbildung 3: Vergleich der Mittelwerte von GPx Aktivitäten zwischen Patienten und Kontrollen

Im Folgenden wurden nur die Patienten ausgewählt und in dieser Gruppe untersucht, ob es einen Unterschied der SOD Werte (in U/ml) und der GPx Werte (in nmol/min/ml) zwischen den Geschlechtern gab.

	männlich N=31	weiblich N=34	W-Statistik	p
Mittelwert der SOD 1 und SOD 4 (in U/ml)	1824 [1675;2082]	1554 [1413;2032]	680	0,044
Mittelwert GPx 1 und GPx 4 (in nmol/min/ml)	565 [463;624]	589 [484;642]	158	0,899

Tabelle 5: Übersicht und Ergebnisse der Vergleiche der SOD (in U/ml) sowie der GPx (in nmol/min/ml) Werte und des Geschlechts

Wie aus Tabelle 5 erkennbar ist, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Männern und Frauen im Mittelwert der SOD (in U/ml) zwischen den Terminen 1 und 4. Hier hatten die Männer einen um etwa 300 U/ml höheren Median als die Frauen.

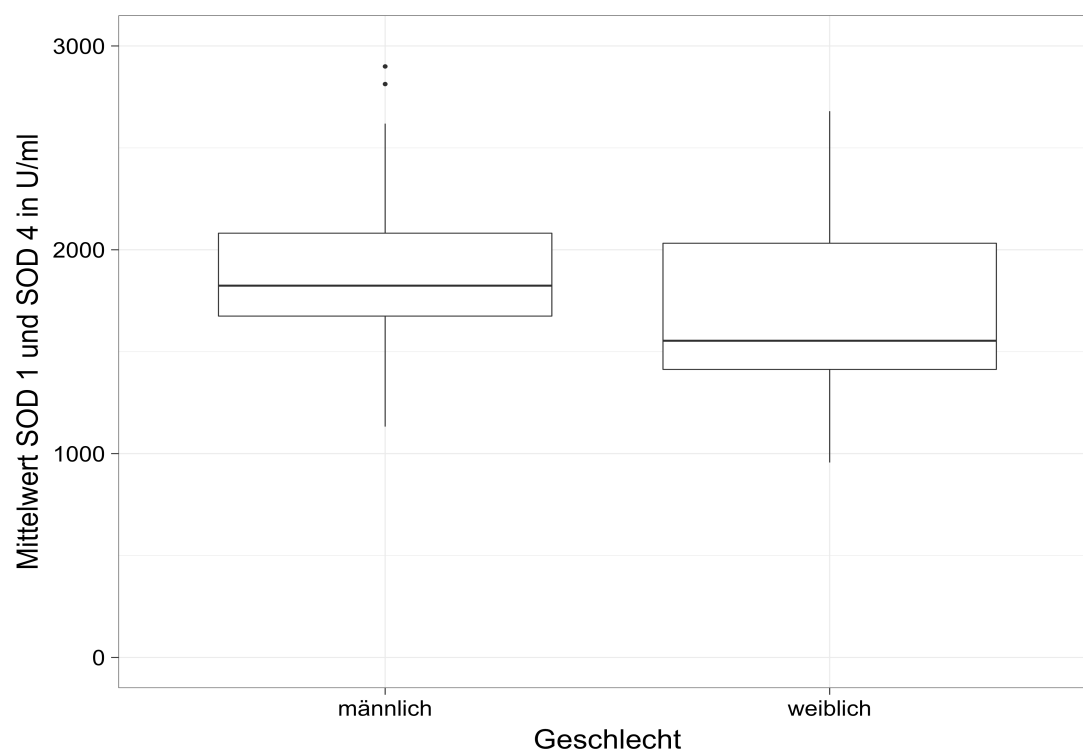


Abbildung 4: Vergleich der mittleren SOD Enzymaktivitäten von Frauen und Männern des Patientenkollektivs

3.4 Auswertungsergebnisse der Enzymaktivitäten zu den drei Messzeitpunkten

3.4.1 Veränderungen der SOD-Aktivitäten bei depressiven Patienten im Untersuchungsverlauf

Im Folgenden wurden die SOD Werte auf mögliche Veränderungen über die Zeitpunkte untersucht. Tabelle 6 zeigt die Mediane, sowie 25% und 75% Quantile zu den einzelnen Zeitpunkten. Bei diesen Berechnungen wurden nur die Patienten berücksichtigt, die zu jedem der 3 Zeitpunkte eine Messung erhielten. Die Mediane der SOD Messungen nahmen von Zeitpunkt zu Zeitpunkt ab. Der Unterschied der SOD Werte zu den einzelnen Zeitpunkten war signifikant (P-Wert Friedman Test =0,006). Die post hoc Tests lieferten ein signifikantes Ergebnis zwischen den Zeitpunkten 4 und 1.

	Erster Termin N=64	Dritter Termin N=64	Vierter Termin N=64	χ^2	p
SOD (in U/ml)	1872 [1462;2277]	1824 [1417;2207]	1594 [1388;1978]	10,156	0,006

Tabelle 6: SOD (in U/ml) zu den 3 Messzeitpunkten

Zeitpunkt		Z	P-Wert
Dritter Termin	Erster Termin	1,692	0,09
Vierter Termin	Erster Termin	2,762	0,006
Vierter Termin	Dritter Termin	2,695	0,069

Tabelle 7: Post hoc Tests der SOD (in U/ml) für die 3 Messzeitpunkte

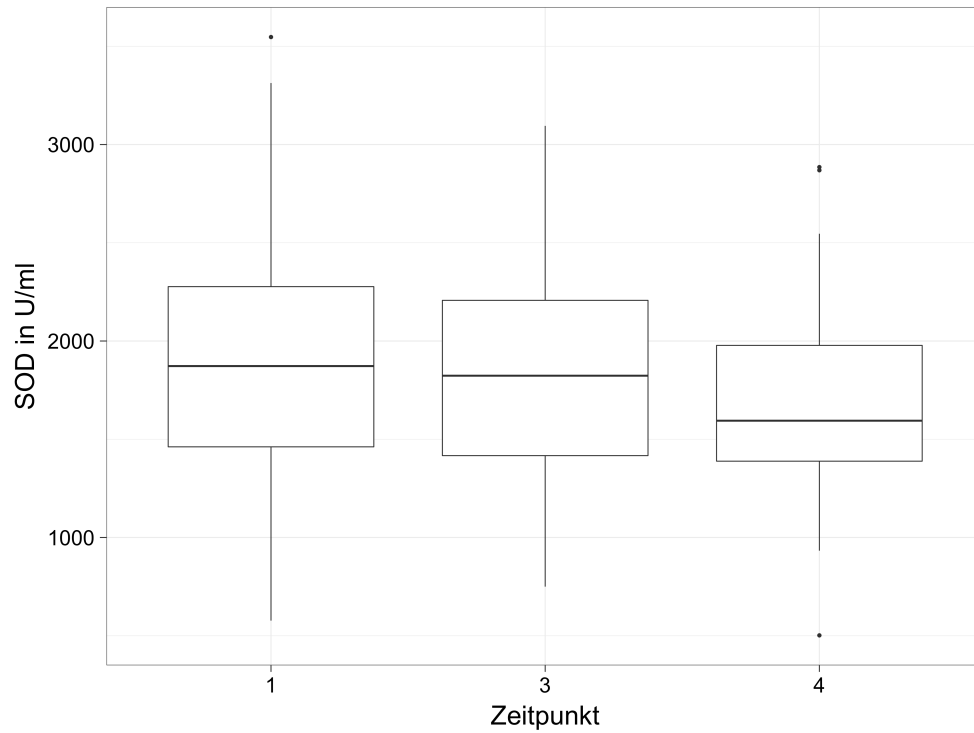


Abbildung 5: SOD Aktivitäten des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf

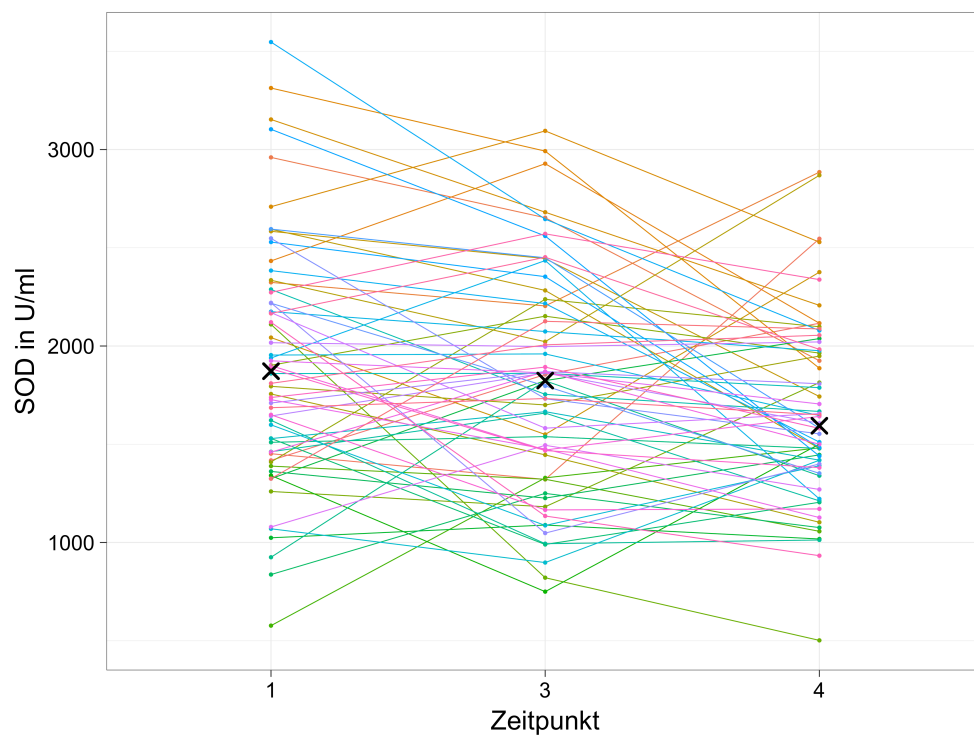


Abbildung 6: Das Spaghetti Diagramm zeigt den Verlauf der SOD Untersuchungen je Zeitpunkt für jeden Patienten. Die Kreuze repräsentieren die Mediane

3.4.2 Veränderungen der GPx-Aktivitäten bei depressiven Patienten im Untersuchungsverlauf

Die GPx Messungen konnten nur von 36 Patienten vollständig erhoben werden. Die Werte unterschieden sich zwischen den einzelnen Zeitpunkten nicht signifikant voneinander. Die Mediane verliefen von 588 nmol/min/ml bei der ersten Messung bis 543 nmol/min/ml bei der 4. Messung.

	Erster Termin N=36	Dritter Termin N=36	Vierter Termin N=36	χ^2	p
GPx (in nmol/min/ml)	588 [452;654]	578 [467;648]	543 [472;658]	1.0607	0,5386

Tabelle 8: GPx (in nmol/min/ml) bei 3 Messzeitpunkten

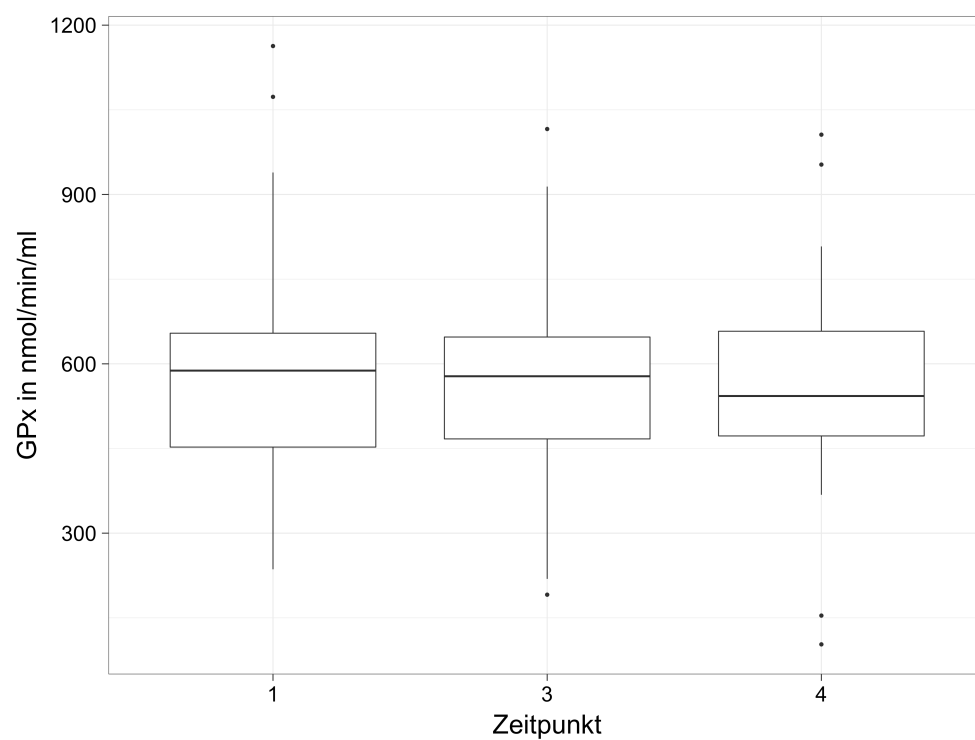


Abbildung 7: GPx Aktivitäten des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf

3.4.3 Veränderungen der Gesamtpunktwerte psychometrischer Tests im Untersuchungsverlauf

Es wurde untersucht, ob und in welchem Maße sich die Gesamtpunktwerte der psychometrischen Tests HAM-D, BDI, CGI sowie MADRS von Termin zu Termin veränderten. Die 4 Fragebögen wurden zu je 4 Zeitpunkten erhoben. Diese Werte wurden nur von den Patienten erhoben.

	Erster Termin N=67	Zweiter Termin N=67	Dritter Termin N=67	Vierter Termin N=67	χ^2	p
HAM-D	25,0 [23,0;32,0]	17,0 [13,0;23,0]	16,0 [10,5;20,5]	13,0 [7,50;18,0]	9.586	<0,001
BDI	44,0 [39,0;51,5]	36,0 [32,0;44,5]	35,0 [28,0;41,5]	31,0 [27,0;39,0]	9.333	<0,001
CGI	5,00 [5,00;5,00]	5,00 [4,00;5,00]	4,00 [3,00;5,00]	4,00 [3,00;4,00]	9.586	<0,001
MADRS	25,0 [21,0;30,0]	17,0 [11,0;23,0]	14,0 [9,50;22,0]	12,0 [7,00;18,0]	9.768	<0,001

Tabelle 9: Gesamtpunktwerte der psychometrischen Tests (HAM-D, BDI, CGI und MADRS) zu den 4 Terminen

Alle 4 Punktwerte veränderten sich signifikant innerhalb der 4 Messzeitpunkte. Die Mediane der einzelnen Werte verringerten sich zwischen den Zeitpunkten. Die einzige Ausnahme bildete hier der CGI Wert zwischen den Zeitpunkten 1 und 2. Die Diagramme in Abbildung 7 verdeutlichen diese Verringerung. Bei den CGI Werten ist zudem eine größere Streuung zu erkennen. Zu Zeitpunkt 1 hatten über 50% der Patienten einen Wert von 5.

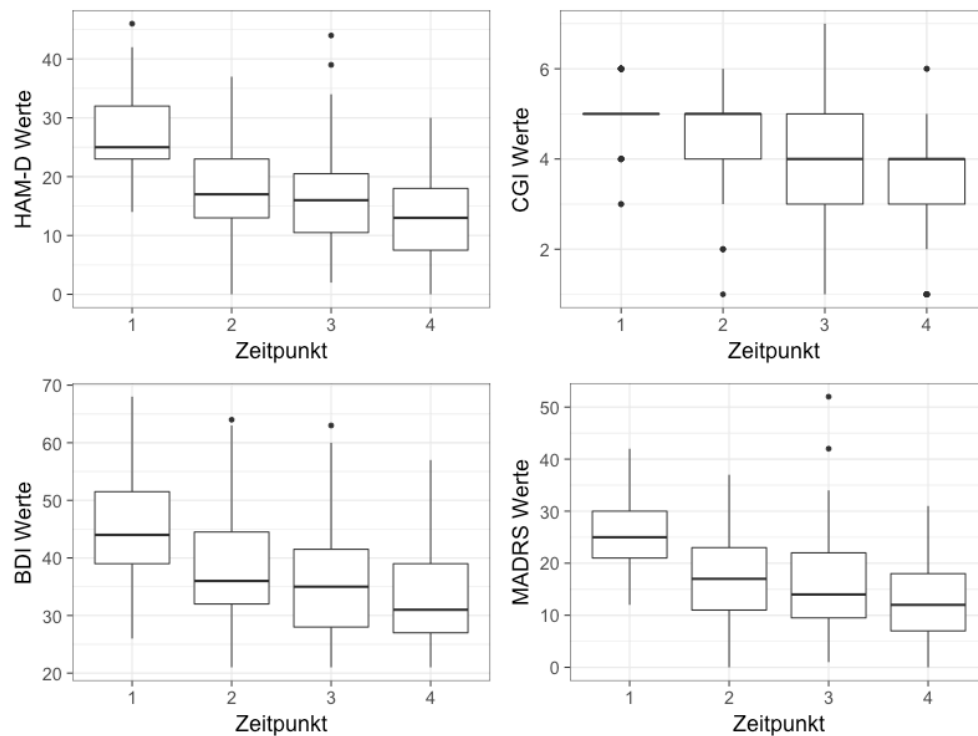


Abbildung 8: Veränderung der Gesamtpunktwerte psychometrischer Tests des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf

Die post hoc Testes der HAM-D Scores ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Werten des ersten sowie aller anderen Zeitpunkte. Zusätzlich gab es ein signifikantes Ergebnis zwischen den Zeitpunkten 2 und 4.

Zeitpunkte		Z	p-Wert
2	1	6,071	<0,0001
3	1	6,794	<0,0001
4	1	8,077	<0,0001
3	2	1,378	0,16
4	2	3,169	0,001
4	3	1,777	0,08

Tabelle 10: Post hoc Test des HAM-D

Fast alle Messungen des BDI unterschieden sich signifikant in den post hoc Tests. Die Werte der Zeitpunkte 2 und 3 sowie 3 und 4 lieferten kein signifikantes Ergebnis.

Zeitpunkte		Z	p-Wert
2	1	4,101	<0,0001
3	1	5,290	<0,0001
4	1	6,710	<0,0001
3	2	1,287	0,20
4	2	3,184	<0,0001
4	3	1,697	0,09

Tabelle 11: Post hoc Tests des BDI Scores

Alle post hoc Tests des CGI Scores wiesen signifikante Unterschiede auf.

Zeitpunkte		Z	p-Wert
2	1	3,253	0,001
3	1	5,499	<0,0001
4	1	7,360	<0,0001
3	2	2,481	0,013
4	2	4,486	<0,0001
4	3	2,012	0,044

Tabelle 12: Post hoc Tests des CGI Scores

Analog zu den HAM-D Werten unterschieden sich Zeitpunkt 1 des MADRS Scores von allen anderen Scores. Zudem lieferte der Test zwischen 2 und 4 ein signifikantes Ergebnis.

Zeitpunkte		Z	p-Wert
2	1	5,685	<0,0001
3	1	6,511	<0,0001
4	1	7,839	<0,0001
3	2	1,474	0,140
4	2	2,999	0,003
4	3	1,603	0,109

Tabelle 13: Post hoc Tests des MADRS

3.5 Blutparameter im Untersuchungsverlauf hinsichtlich Ausprägungsgrad depressiver Symptome

3.5.1. Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von Early-Improver/Non-Early-Improver Status

Die Patienten wurden nach den Werten des HAM-D Scores in Early-Improver und Non-Early-Improver eingeteilt.

Diese wurden gegen die SOD Werte (in U/ml) sowie GPx Werte (in nmol/min/ml) getestet. **Tabelle 14** und **Tabelle 15** zeigen, dass sich keiner der Werte zu keinem Termin signifikant zwischen den Early- und Non-Early-Improvern signifikant unterscheidet.

	Early-Improver N=47	Non-Early-Improver N=29	W-Statistik	p
SOD (in U/ml) Termin 1	1795 [1486;2306]	1925 [1460;2340]	647,5	0,716
SOD (in U/ml) Termin 3	1810 [1490;2207]	1870 [1321;2353]	627	0,901
SOD (in U/ml) Termin 4	1646 [1419;1964]	1482 [1205;2021]	613,5	0,182

Tabelle 14: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den einzelnen Terminen, aufgeteilt nach Early-Improver und Non-Early-Improver (HAM-D)

	Early-Improver N=25	Non-Early-Improver N=17	W-Statistik	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	604 [515;700]	532 [448;636]	262,5	0,2
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	613 [516;653]	526 [428;638]	188,5	0,389
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	554 [478;641]	533 [467;663]	153	0,974

Tabelle 15: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den einzelnen Terminen, aufgeteilt nach Early-Improver und nach Non-Early-Improver (HAM-D)

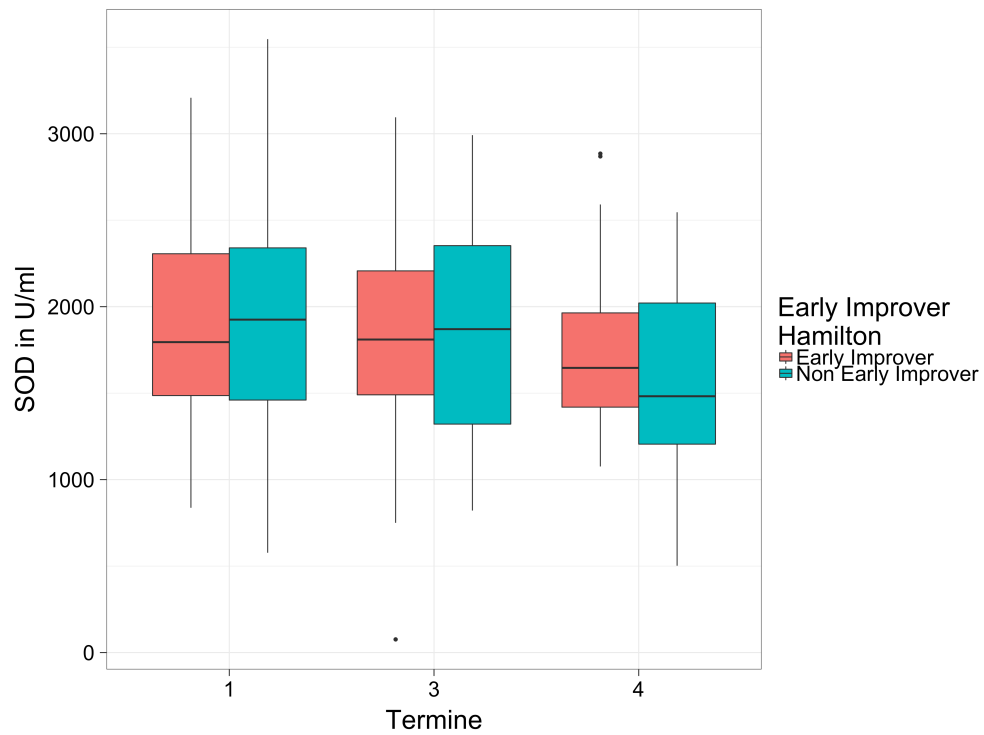


Abbildung 9: Vergleich der SOD Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)

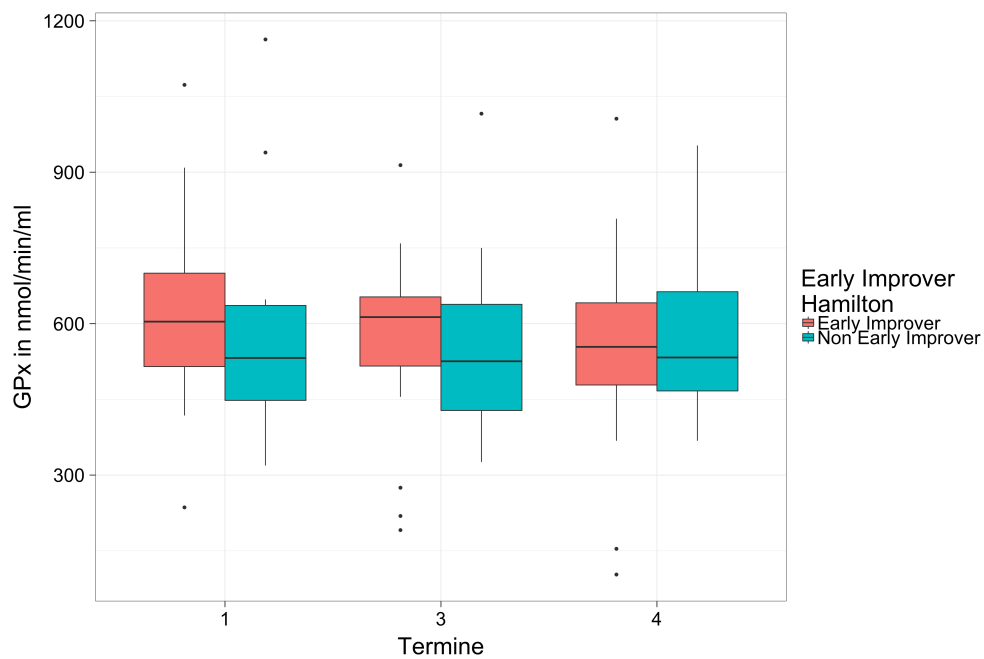


Abbildung 10: Vergleich der GPx Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)

Wie im oberen Abschnitt aufgeführt, wurde die Einteilung gemäß der BDI Scores wiederholt. Tabelle 16 und Tabelle 17 zeigen die Übersichten über die Mediane, 25% sowie 75 % Quantile. Wie bei den HAM-D Werten war auch bei den BDI Werten kein Vergleich signifikant.

	Early-Improver	Non-Early-Improver	W-Statistik	p
SOD (in U/ml) Termin 1	1925 [1666;2335]	1633 [1352;2282]	800	0,176
SOD (in U/ml) Termin 3	1810 [1470;2165]	1863 [1250;2418]	609	0,744
SOD (in U/ml) Termin 4	1642 [1381;1983]	1501 [1391;1976]	555	0,574

Tabelle 16: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den einzelnen Terminen, aufgeteilt nach Early-Improver und Non-Early-Improver (BDI)

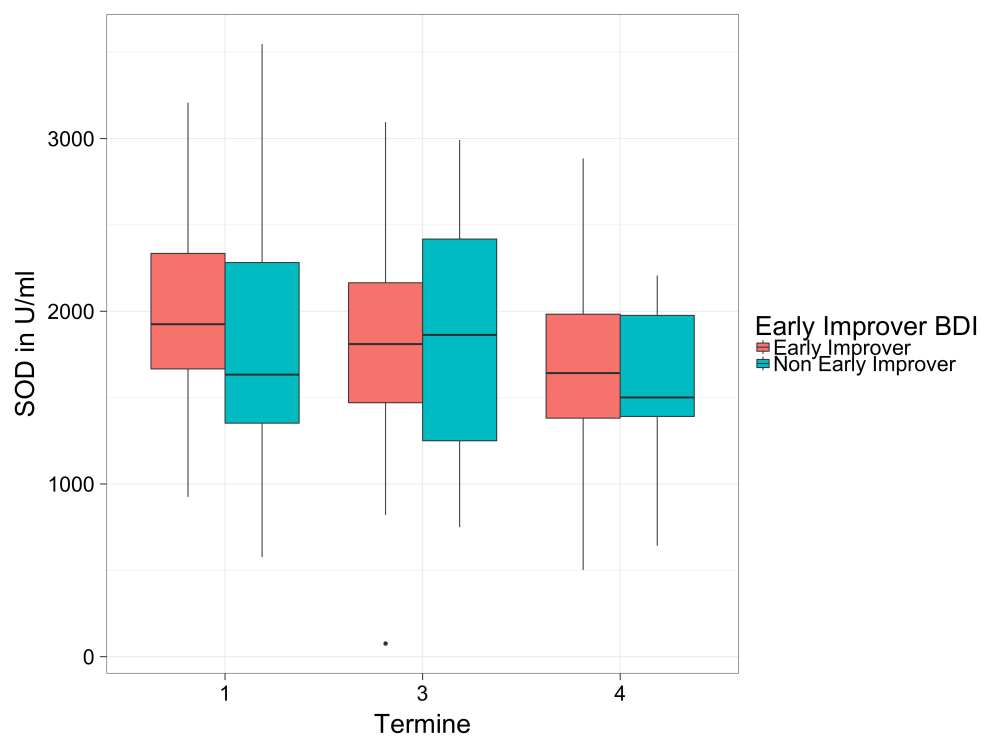


Abbildung 11: Vergleich der SOD Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (BDI)

	Early-Improver N=25	Non-Early-Improver N=17	W-Statistik	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	595 [476;698]	578 [474;640]	245	0,503
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	538 [472;640]	614 [460;682]	149	0,621
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	540 [481;653]	547 [432;656]	163,5	0,758

Tabelle 17: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den einzelnen Terminen, aufgeteilt nach Early- und Non-Early-Improver (BDI)

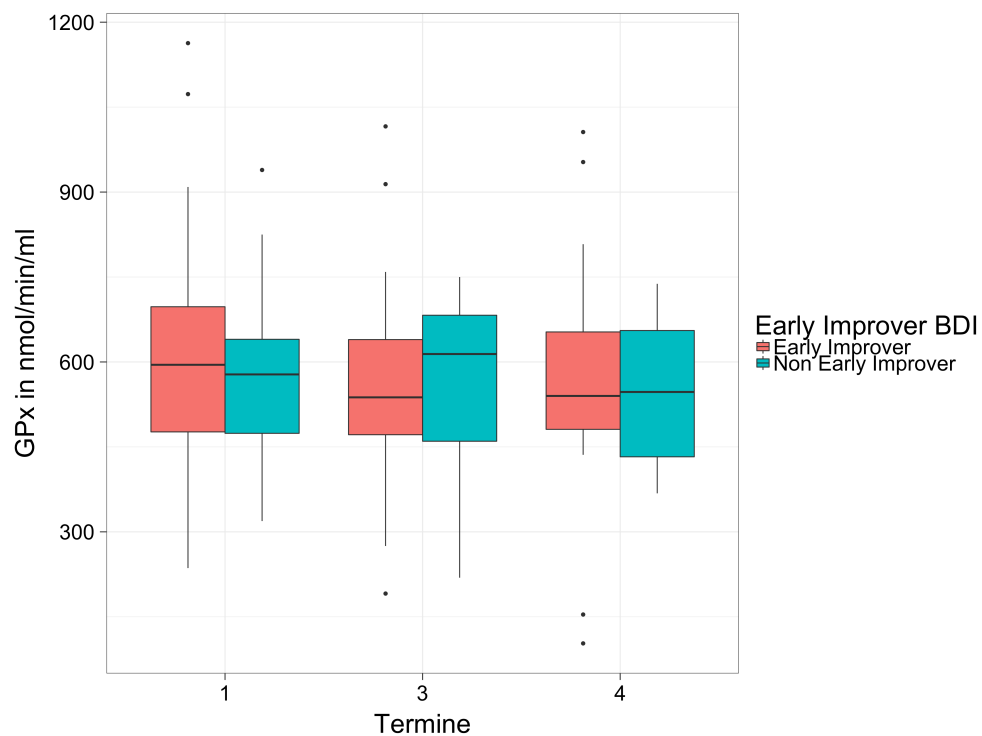


Abbildung 12: Vergleich der GPx Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (BDI)

3.5.2. Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von Responder/Non-Responder Status

Die Patienten wurden nach den Werten des HAM-D Scores in Responder und Non-Responder eingeteilt. Die Werte der SOD (in U/ml) sowie GPx (in nmol/min/ml) wurden zu den 3 Zeitpunkten abgetragen und auf signifikante Unterschiede überprüft.

Tabelle 18 zeigt die SOD Werte (in U/ml) zu den einzelnen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern aufgeteilt. Die Werte der 29 Responder lagen zu allen 3 Terminen über denen der Non-Responder. Dieser Unterschied konnte nicht signifikant nachgewiesen werden.

	Responder N=29	Non-Responder N=45	W	p
SOD (in U/ml) Termin 1	1954 [1666;2335]	1874 [1458;2301]	686	0,588
SOD (in U/ml) Termin 3	1926 [1640;2258]	1754 [1321;2238]	740,5	0,21
SOD (in U/ml) Termin 4	1776 [1438;2010]	1492 [1341;1911]	657,5	0,071

Tabelle 18: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach HAM-D) aufgeteilt

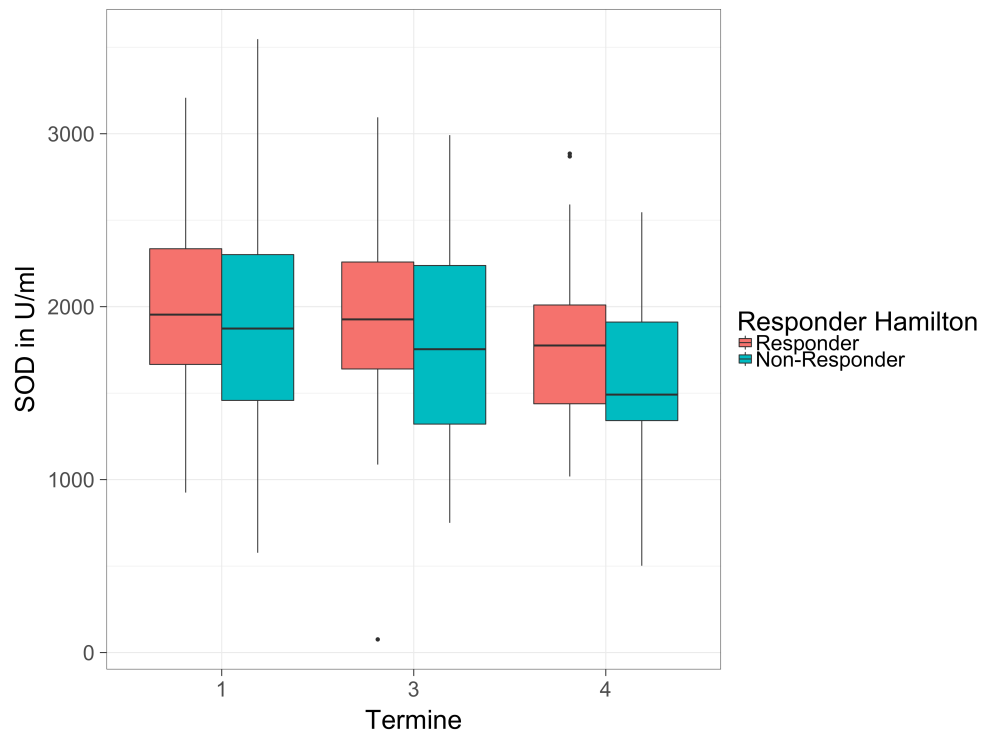


Abbildung 13: Vergleich der SOD Aktivitäten von Respondern und Non-Respondern zu den Messzeitpunkten (Hamilton)

Die GPx Messungen unterschieden sich zu keinem Termin signifikant voneinander (siehe Tabelle 19). Die Mediane der beiden Gruppen waren zum ersten und letzten Termin in der Responder Gruppe höher und im dritten Termin in der Non-Responder-Gruppe.

	Responder N=14	Non-Responder N=26	W	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	592 [522;640]	576 [452;699]	191	0,799
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	538 [505;646]	599 [456;658]	149,5	0,836
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	558 [484;624]	530 [442;670]	157	0,805

Tabelle 19: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Responder und Non-Responder (nach HAM-D) aufgeteilt

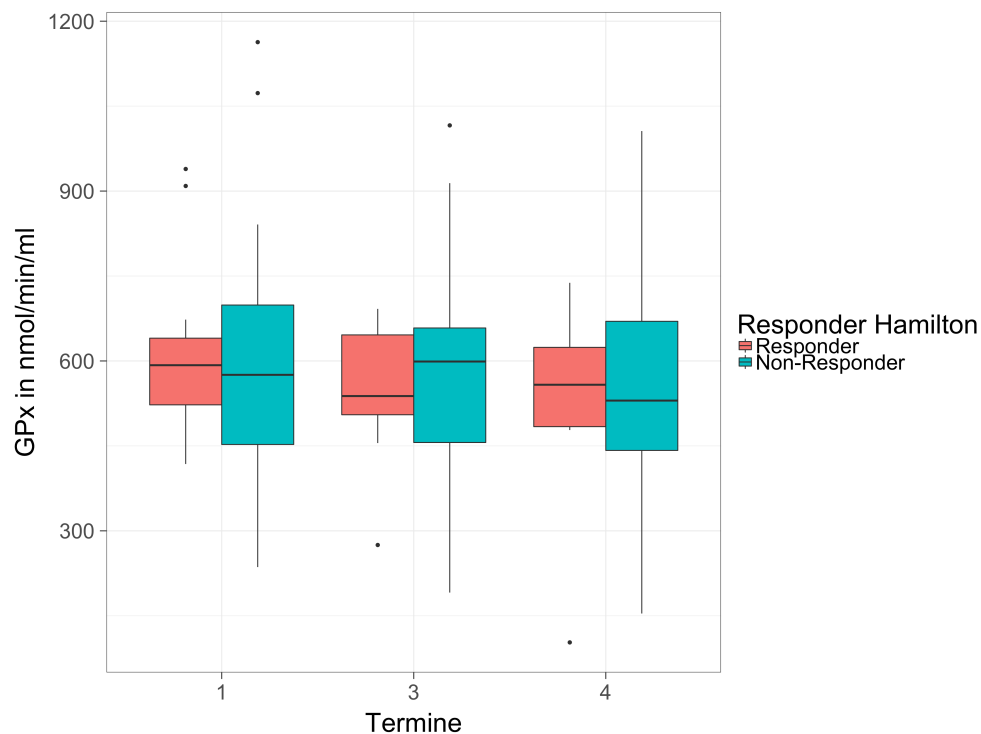


Abbildung 14: Vergleich der GPx Aktivitäten von Respondern und Non-Respondern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)

Die Einteilung in Responder und Non-Responder wurde analog zum HAM-D Score auch mittels des BDI wiederholt. Die Mediane der beiden neuen Gruppen wurden auf mögliche Differenzen in ihren Medianen zu den 3 Terminen untersucht.

Die Einteilung in Responder und Non-Responder lieferte 4 Responder und 71 Non-Responder. Dies führte zu nur einem Patienten der sowohl einen GPx, als auch einen Responder Wert hatte. In keinem der Vergleiche, sowohl in den SOD, als auch in den GPx Analysen, konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 20 & Tabelle 21).

	Responder N=4	Non-Responder N=70	W	p
SOD (in U/ml)	1645	1900		
Termin 1	[1035;2466]	[1529;2335]	119	0,645
SOD (in U/ml)	1797	1862		
Termin 3	[936;1810]	[1452;2272]	64	0,255
SOD (in U/ml)	1352	1607		
Termin 4	[1346;1972]	[1396;1980]	89	0,866

Tabelle 20: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach BDI) aufgeteilt

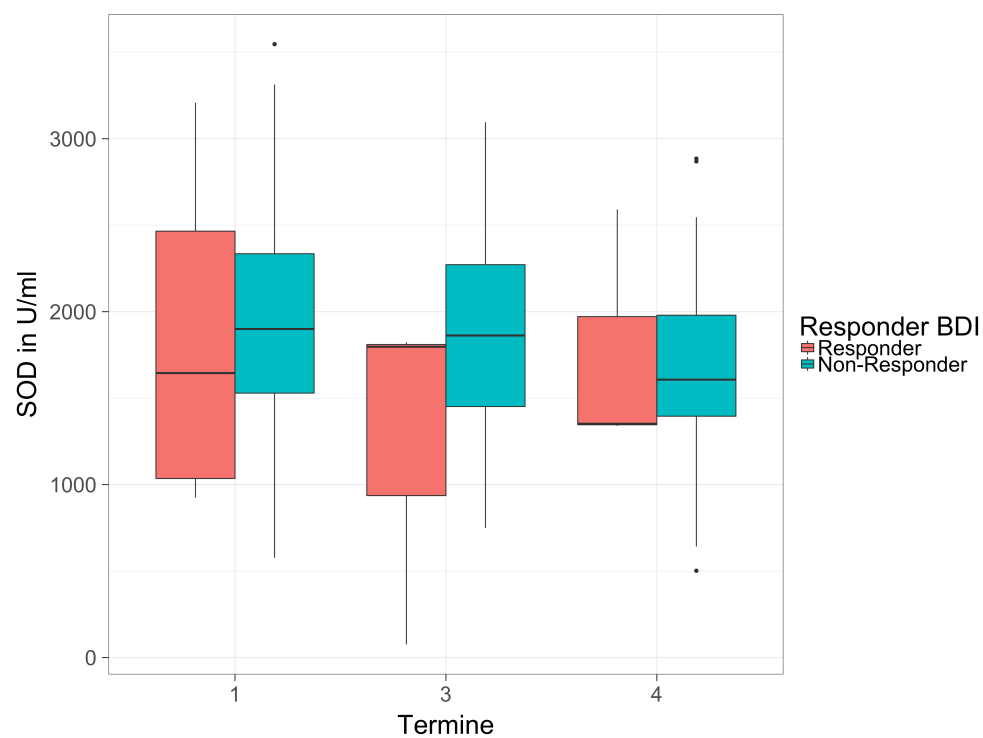


Abbildung 15: Vergleich der SOD Aktivitäten von Respondern und Non-Respondern zu den Messzeitpunkten (BDI)

	Responder N=1	Non-Responder N=39	W	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	581 [581;581]	595 [453;684]	19	0,965
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	623 [623;623]	578 [467;652]	23	0,64
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	619 [619;619]	536 [466;660]	23	0,596

Tabelle 21: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach BDI) aufgeteilt

3.5.3. Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von Remitter/Non-Remitter Status

Im Folgenden wurden die Patienten gemäß HAM-D Score nach Remittern und Non-Remittern eingeteilt. Wie in den vorhergegangenen Analysen wurden die Blutwerte zu den 3 Terminen der beiden Patientengruppen gegenübergestellt und verglichen. Die Einteilung ergab 17 Remitter und 58 Non-Remitter.

Der Vergleich der SOD Werte der beiden Gruppen ergab im SOD Wert zum 4ten Termin einen signifikanten Unterschied. Zu diesem Termin lag der mediane SOD Wert der Remitter über denen der Non-Remitter (Übersicht Tabelle 22).

	Remitter N=17	Non-Remitter N=57	W	p
SOD (in U/ml) Termin 1	1954 [1686;2433]	1874 [1458;2300]	556	0,296
SOD (in U/ml) Termin 3	2034 [1725;2428]	1823 [1329;2216]	553,5	0,194
SOD (in U/ml) Termin 4	1882 [1647;2282]	1500 [1258;1938]	526,5	0,011

Tabelle 22: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Remittern und Non-Remittern (nach HAM-D) aufgeteilt

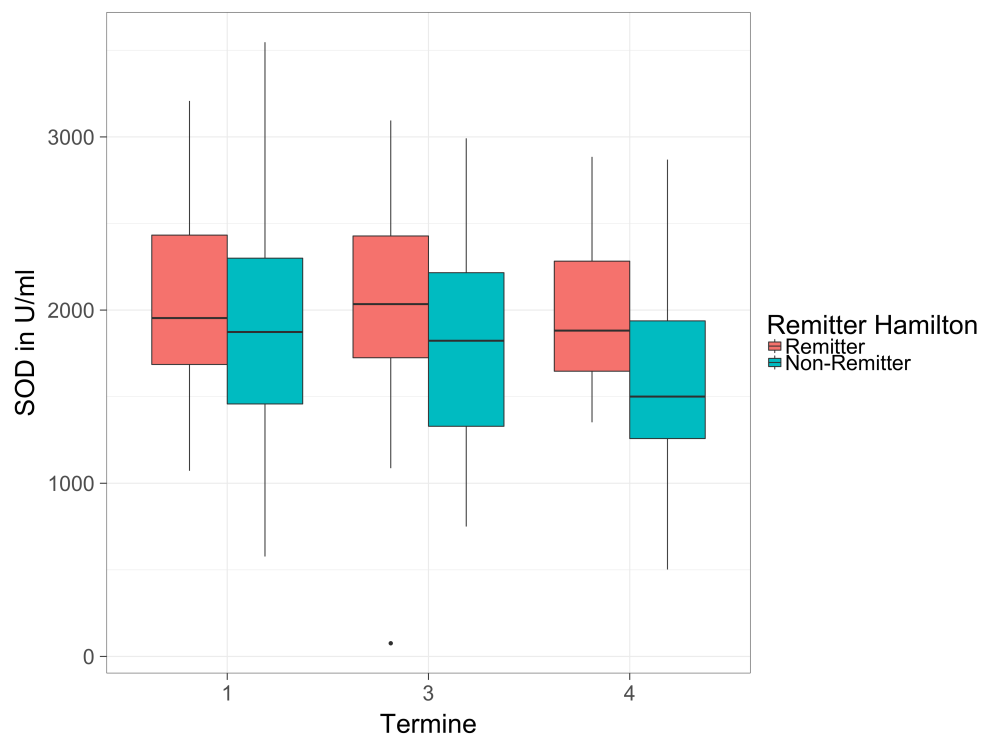


Abbildung 16: Vergleich der SOD Aktivitäten von Remittern und Non-Remittern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)

Zu keinem der 3 Zeitpunkte unterschieden sich die Mediane der GPx Messungen der Remittergruppen signifikant voneinander (Tabelle 23).

	Remitter N=7	Non-Remitter N=33	W	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	604 [548;626]	578 [452;700]	115	0,986
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	578 [538;638]	582 [463;650]	115,5	0,684
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	558 [517;608]	530 [448;666]	111	0,704

Tabelle 23: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den Messzeitpunkten nach Remitter und Non-Remitter (nach HAM-D) aufgeteilt

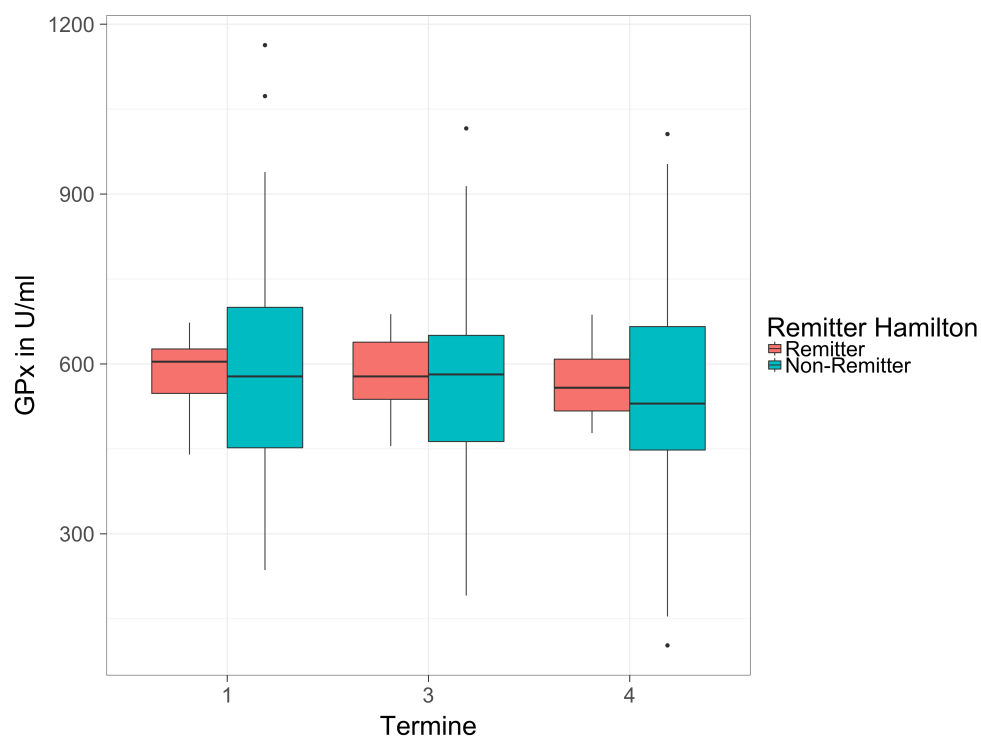


Abbildung 17: Vergleich der GPx Aktivitäten von Remittern und Non-Remittern zu den Messzeitpunkten (nach HAM-D)

3.6. Vergleich der Enzymaktivitäten mit den Gesamtpunktwerten in psychometrischen Tests zu den drei Messzeitpunkten

3.6.1 Vergleich der Ausprägungsgrade depressiver Symptome nach HAM-D-Skala mit den Blutwerten zu den Messzeitpunkten

Die Werte der HAM-D-Skala wurden in 4 Schweregrade der Depression eingeteilt. Dabei entsprachen Werte bis 7 Punkte Grad 1 (keine Depression), Werte zwischen 8 und 19 Grad 2 (leichtgradige Depression), Grad 3 waren die Werte zwischen 20 und 29 (mittelgradige Depression), größere Werte wurden in Grad 4 (schwere Depression) eingeteilt. Diese Einteilung wurde gegen die beiden gemessenen Enzymaktivitäten abgetragen und mittels Kruskal Wallis Test miteinander verglichen.

SOD

Wie aus den Ergebnissen der Tabelle 24 zu erkennen, war kein Mehrgruppenvergleich der SOD Werte über die unterschiedlichen Gruppen der Depressionsschweregrade signifikant. Auch ließ sich an Hand der Mediane kein Trend der Werte in eine Richtung ablesen.

	Grad					
	1	2	3	4	χ^2	p
	N=0	N=10	N=35	N=26		
SOD (in U/ml)		1984	1810	1806	1,24	0,538
Termin 1		[1860;2153]	[1520;2330]	[1391;2450]		
SOD (in U/ml)	N=15	N=7	N=8	N=3	4,75	0,191
Termin 3	2109	1863	1990	2654		
	[1716;2435]	[1706;2024]	[1698;2459]	[2607;2668]		
SOD (in U/ml)	N=17	N=4	N=5	N=1	3,8	0,284
Termin 4	1808	2082	1887	1013		
	[1582;2116]	[1767;2418]	[1222;2038]	[1013;1013]		

Tabelle 24: Übersicht Schweregrad der Depression nach HAM-D gegenüber SOD (in U/ml)

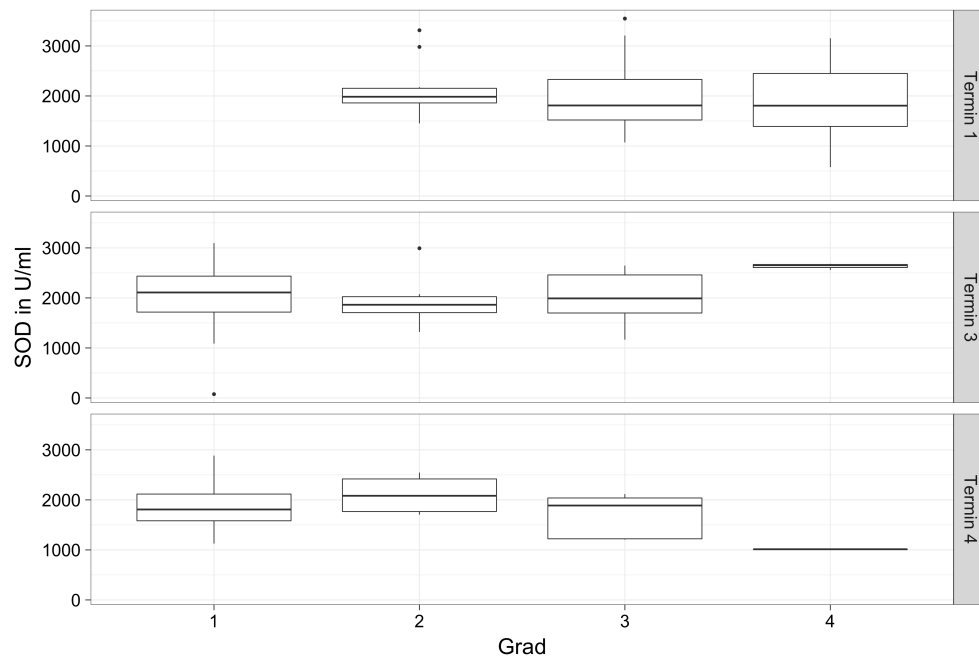


Abbildung 18: Verteilung der Schweregrade nach HAM-D gegenüber der SOD Enzymaktivität (in U/ml)

GPx

Beim Vergleich der 4 Schweregrade und den GPx Blutwerten (in nmol/min/ml) (Tabelle 25) ergab sich zum ersten Termin ein fast signifikanter Unterschied. Die weiteren Messungen wiesen keine Signifikanzen auf. Zu allen 3 Messzeitpunkten hatten die Patienten mit einer Grad 2 Depression die höchsten GPx Werte (in nmol/min/ml).

	Grad					
	1	2	3	4	χ^2	p
GPx (in nmol/min/ml)	N=0	N=4	N=18	N=17		
Termin 1		748 [530;995]	510 [442;598]	636 [581;695]	5,91	0,052
GPx (in nmol/min/ml)	N=6	N=3	N=4	N=2		
Termin 3	558 [537;635]	646 [630;831]	528 [384;676]	548 [532;563]	2,4	0,494
GPx (in nmol/min/ml)	N=9	N=2	N=1	N=0		
Termin 4	502 [478;558]	740 [634;846]	425 [425;425]		2,96	0,227

Tabelle 25: Übersicht der Verteilung der Schweregrade einer Depression nach HAM-D gegenüber GPx (in nmol/min/ml)

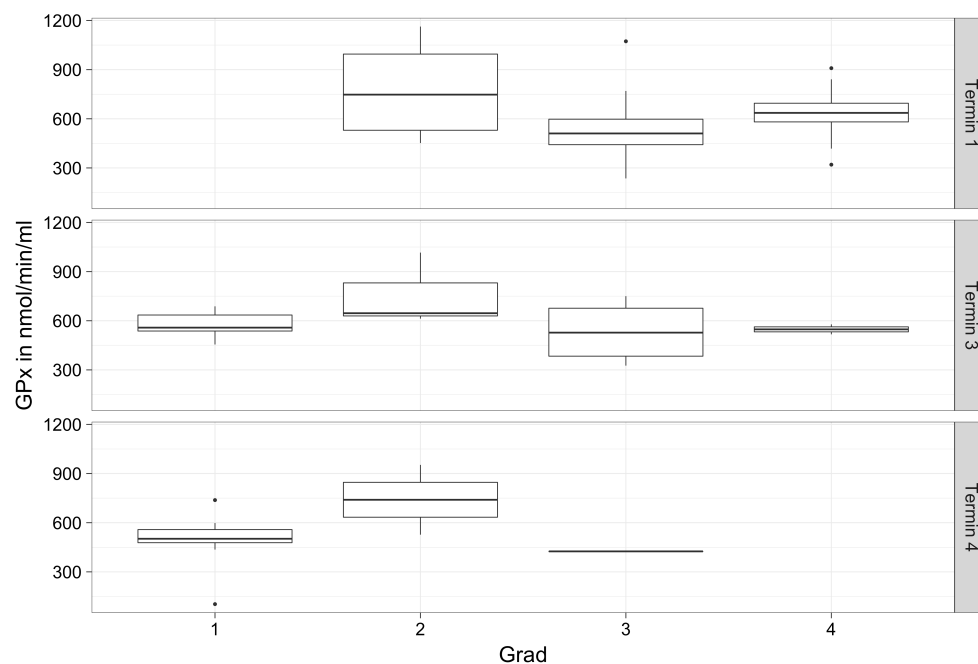


Abbildung 19: Übersicht der Verteilung der Schweregrade einer Depression nach HAM-D gegenüber GPx (in nmol/min/ml)

3.6.2 Vergleich der Ausprägungsgrade depressiver Symptome nach BDI-Skala mit den Blutwerten zu den Messzeitpunkten

Analog zur HAM-D Einteilung wurden die Werte der BDI Skala in 4 Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen wurden zu den 3 Messzeitpunkten den Blutwerten gegenübergestellt und mittels Kruskal Wallis Test auf Unterschiede überprüft.

SOD

Die Kuskal Wallis Tests ergaben zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied der Gruppenmediane (Tabelle 26). Die Werte und die Boxplots ließen auch keine weiteren Schlüsse über mögliche Zusammenhänge zu.

	Grad				χ^2	p
	1	2	3	4		
	N=2	N=22	N=31	N=0		
SOD (in U/ml)	1372	1914	2043		2,81	0,246
Termin 1	[1226;1519]	[1692;2505]	[1486;2294]			
	N=23	N=29	N=15	N=6	7,39	0,061
SOD (in U/ml)	1960	1659	2126	1482		
Termin 3	[1778;2296]	[1250;1975]	[1396;2444]	[1023;2384]		
	N=28	N=23	N=12	N=3	2,23	0,526
SOD (in U/ml)	1696	1553	1462	1887		
Termin 4	[1457;2061]	[1366;1760]	[1370;2009]	[1450;2002]		

Tabelle 26: Übersicht Schweregrad der Depression nach BDI gegenüber SOD (in U/ml)

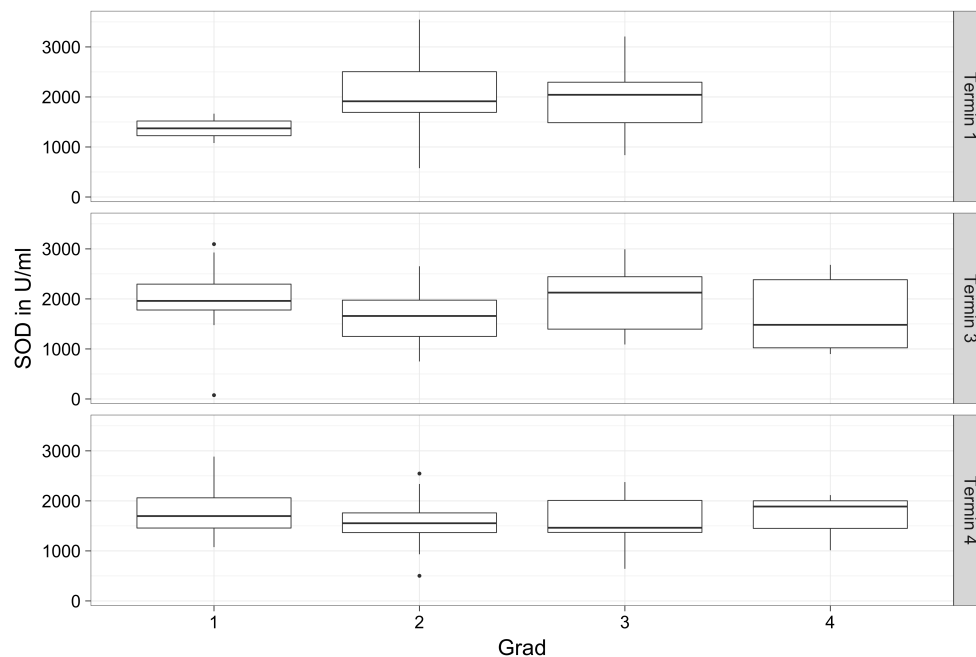


Abbildung 20: Übersicht der Schweregrade einer Depression nach BDI gegenüber SOD (in U/ml)

GPx

Zwischen den 4 Schweregraden der Depression nach BDI und den GPx Blutmessungen (in nmol/min/ml) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. (Tabelle 27). Die Mediane der GPx Messungen (in nmol/min/ml) unterschieden sich innerhalb der Gruppen zu keinem der Zeitpunkte stark voneinander.

	Grad					
	1	2	3	4	χ^2	p
GPx (in nmol/min/ml)	N=1	N=14	N=13	N=0		
Termin 1	578 [578;578]	550 [508;617]	636 [418;825]		0,39	0,823
GPx (in nmol/min/ml)	N=12	N=15	N=8	N=2		
Termin 3	538 [466;625]	614 [503;662]	615 [515;670]	423 [376;470]	1,91	0,406
GPx (in nmol/min/ml)	N=15	N=15	N=6	N=0		
Termin 4	550 [482;611]	619 [490;694]	491 [432;534]		1,79	0,409

Tabelle 27: Übersicht Schweregrad der Depression nach BDI gegenüber GPx (in nmol/min/ml)

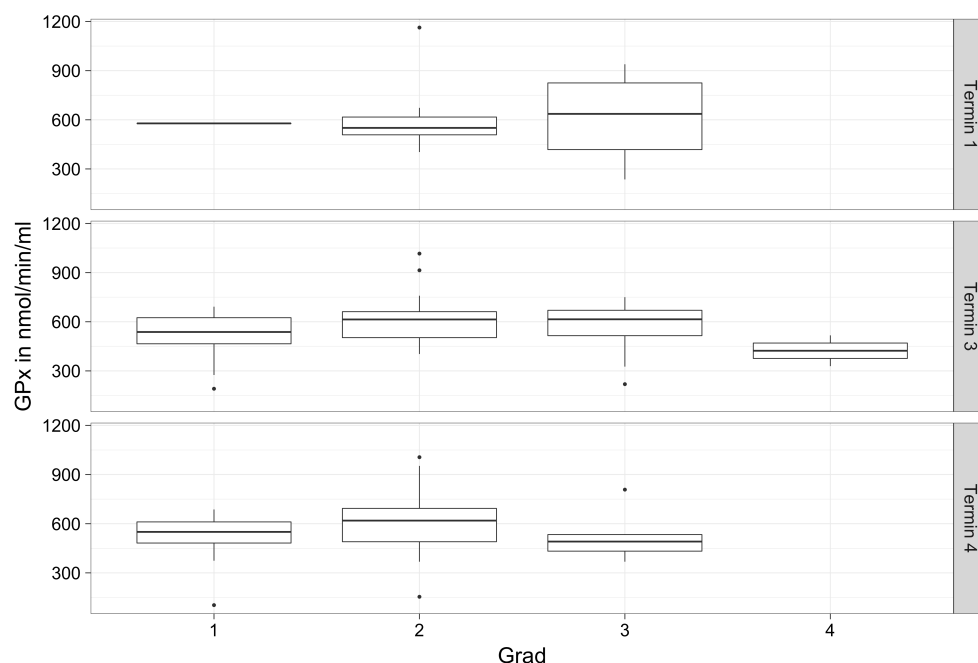


Abbildung 21: Übersicht der Schweregrade einer Depression nach BDI gegenüber GPx (in nmol/min/ml)

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den Blutparametern und den Gesamtpunktwerten in psychometrischen Tests zu ermitteln, wurden zu jedem Zeitpunkt die Blutwerte mit den Scores der psychometrischen Tests mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft.

3.6.3. Korrelation der HAM-D-Scores mit den Enzymaktivitäten zu den Messzeitpunkten

Die Korrelationen zwischen den SOD Werten und den Hamilton Scores waren in allen 3 Zeitpunkten sehr gering. Keiner der Korrelationskoeffizienten war signifikant von 0 verschieden (Tabelle 28).

	rho	p-Wert
Termin 1	-0,08	0,49
Termin 3	-0,08	0,50
Termin 4	-0,23	0,07

Tabelle 28: Korrelation zwischen SOD Werten (in U/ml) und HAM-D Scores zu den 3 Zeitpunkten

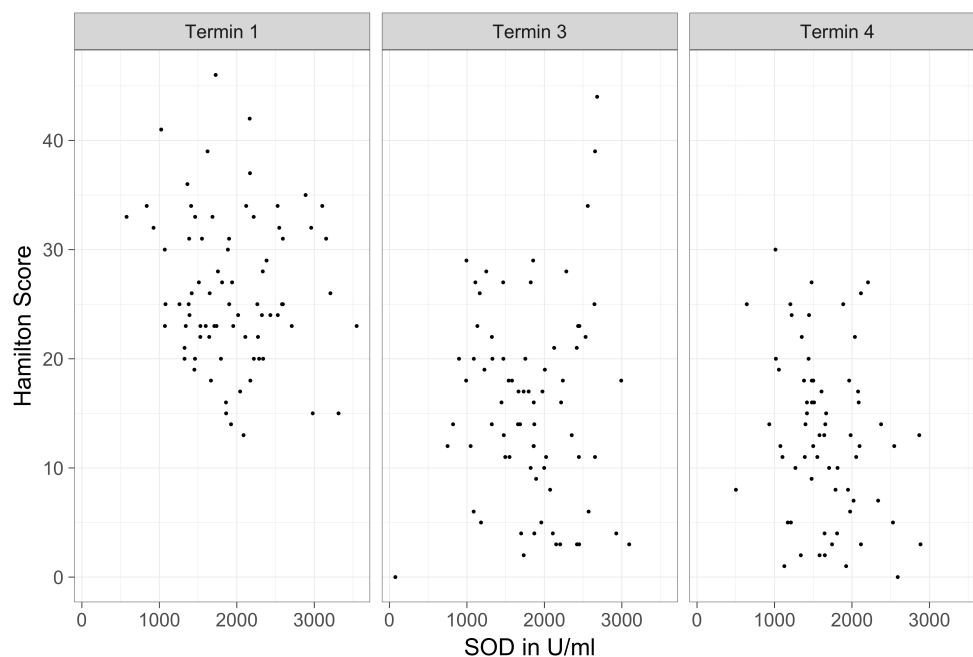


Abbildung 22: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen SOD Aktivitäten und HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten

Zwischen den Werten des Hamilton Scores und der GPx Werte war die höchste Korrelation zum ersten Termin ($\rho=0,2$). Dieser Korrelationskoeffizient war, ebenso wie die anderen beiden Korrelationen, nicht signifikant von Null verschieden (Tabelle 29).

	ρ	p-Wert
Termin 1	0,20	0,20
Termin 3	-0,11	0,50
Termin 4	-0,04	0,84

Tabelle 29: Korrelation zwischen GPx (in nmol/min/ml) und HAM-D Scores zu den 3 Zeitpunkten

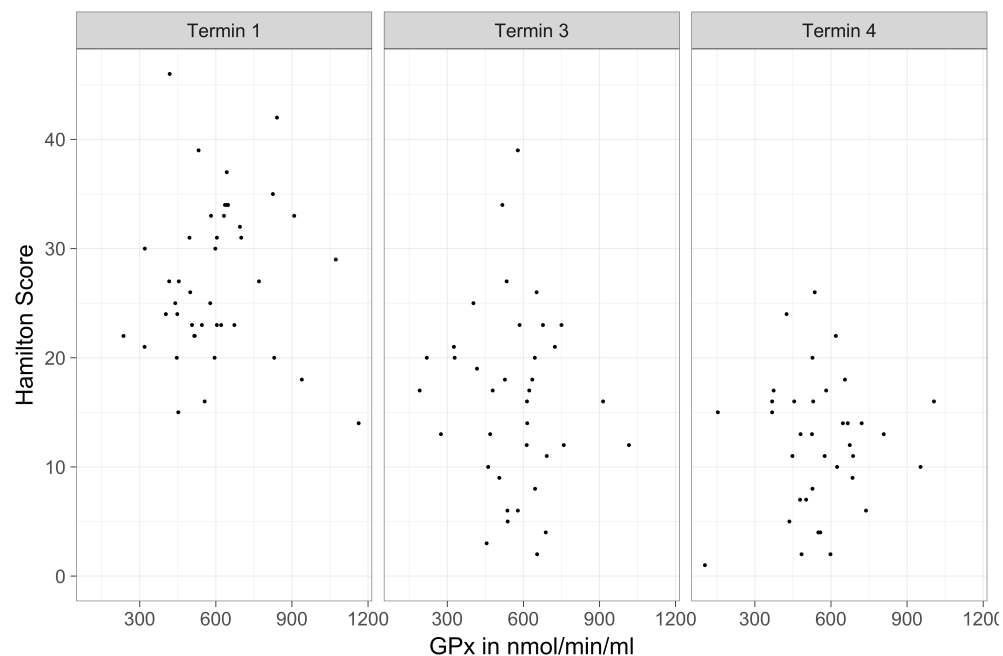


Abbildung 23: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitäten und HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten

3.6.4 Korrelation der BDI-Scores mit den Enzymaktivitäten zu den Messzeitpunkten

Zwischen den BDI Werten und den Blutwerten wurden mögliche Zusammenhänge mittels Korrelationen berechnet.

Bei den SOD Werten sowie bei den GPx Werten ergab sich kein von Null unterschiedlicher p-Wert. Die Korrelationskoeffizienten der SOD Werte und der BDI Scores waren alle negativ. Die Korrelationen der GPx Messungen lagen zwischen -0,03 und 0,12.

	rho	p-Wert
Termin 1	-0,11	0,36
Termin 3	-0,13	0,29
Termin 4	-0,15	0,24

Tabelle 30: Korrelationen zwischen SOD Aktivitäten (in U/ml) und BDI Scores zu den 3 Zeitpunkten

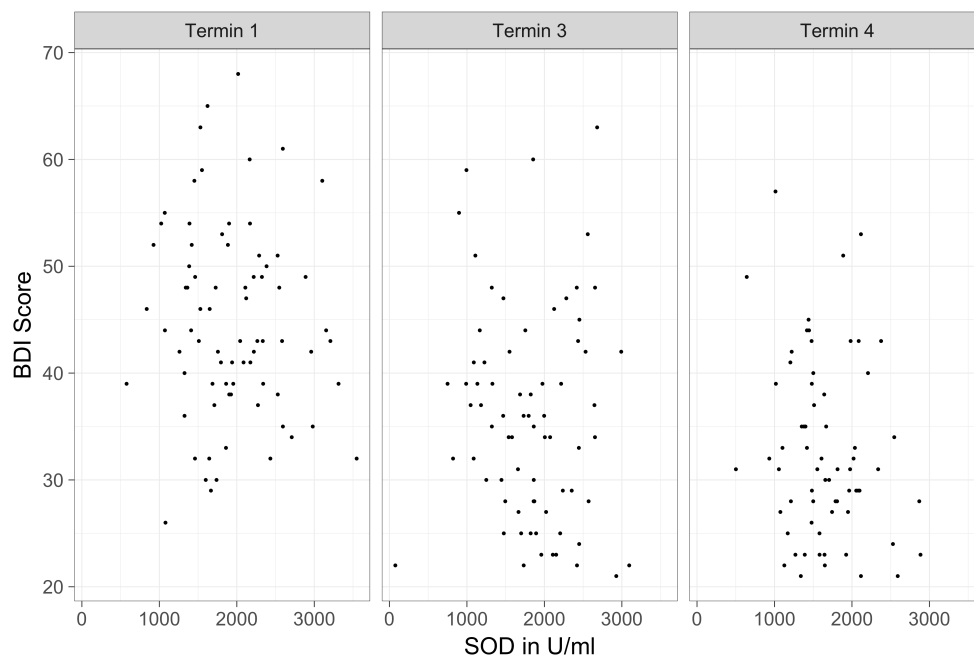


Abbildung 24: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen SOD Aktivitäten und BDI Scores zu den Messzeitpunkten

	rho	P-Wert
Termin 1	0,12	0,47
Termin 3	0,07	0,69
Termin 4	-0,03	0,85

Tabelle 31: Korrelationen zwischen GPx (in nmol/min/ml) und BDI Scores zu den 3 Zeitpunkten

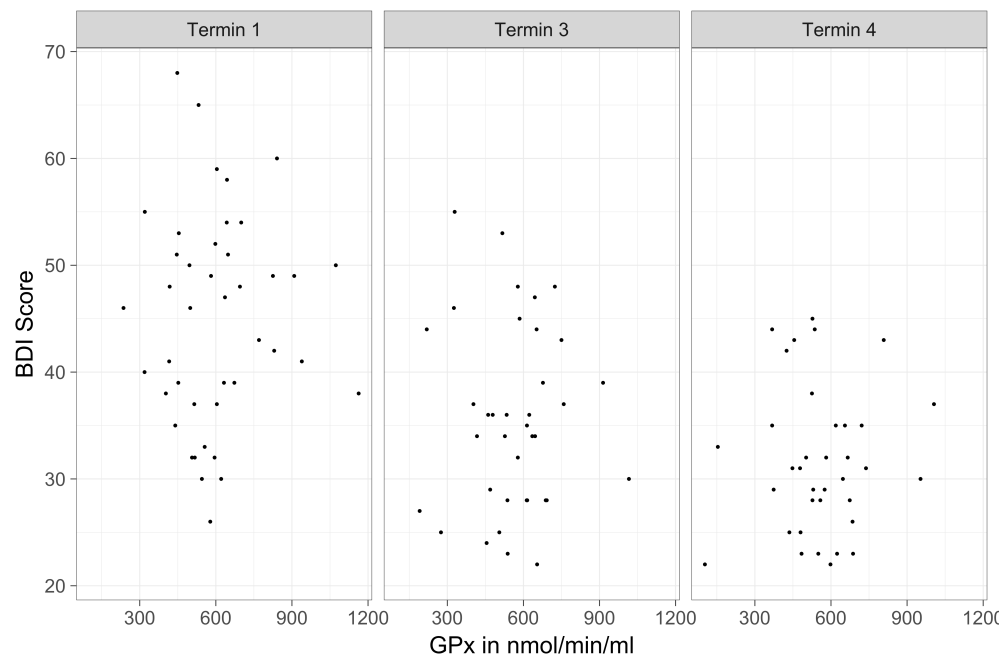


Abbildung 25: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitäten und BDI Scores zu den Messzeitpunkten

3.6.5. Vergleich der Gesamtpunktscores von BDI- und HAM-D-Skala hinsichtlich der Ausprägung depressiver Symptome

Die Werte der BDI Skala wurden mit denen der HAM-D Skala verglichen. Dafür wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit dazugehörigen p-Werten angegeben.

Die Korrelationskoeffizienten wurden zu jedem Termin größer. Zum ersten Termin lag das rho bei 0,56, bei dem vierten Termin war der Koeffizient bei 0,84. Alle 3 Korrelationen wiesen einen signifikant von Null unterschiedlichen Zusammenhang auf.

	rho	p-Wert
Termin 1	0,56	0,00
Termin 3	0,80	0,00
Termin 4	0,84	0,00

Tabelle 32: Korrelationen zwischen BDI und Hamiltonscores zu den unterschiedlichen Terminen

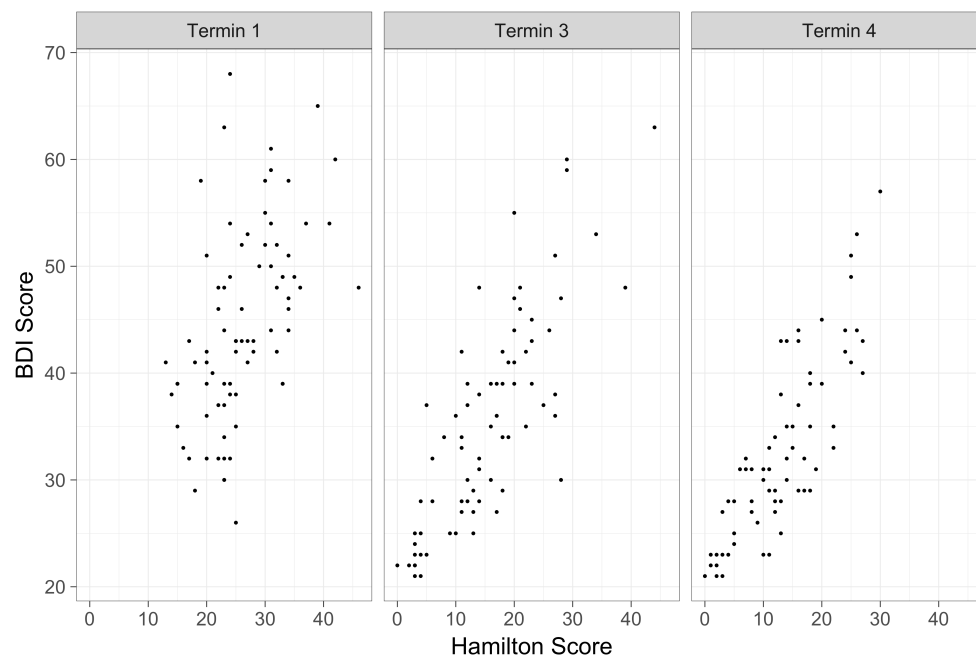


Abbildung 26: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen HAM-D und BDI Scores zu den Messzeitpunkten

3.6.6 Vergleich der Scores von SOD und GPx und der Veränderung der psychometrischen Skalen

In diesem Abschnitt wurde der mögliche Zusammenhang zwischen den SOD und GPx Aktivitäten und der Veränderung in den Scores der psychometrischen Skalen untersucht. Dafür wurde die Differenz zwischen dritter und erster, sowie zwischen vierter und dritter Messung gebildet und gegen die SOD und GPx Werte des ersten bzw. dritten Termins abgetragen. Als Zusammenhangsmaß wurde der Korellationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Die medianen Werte zum ersten Untersuchungszeitpunkt lagen bei allen Parametern über denen des dritten Zeitpunkts. Der CGI Wert veränderte sich im Median am wenigsten, die Hamilton Werte am stärksten (-11 Punkte) (Tabelle 33).

	Median [Q1;Q3]	N
Δ HAM-D	-11.00 [-17.00;-4.50]	75
Δ BDI	-9.00 [-15.50;-3.50]	75
Δ CGI	-1.00 [-2.00;0.00]	75
Δ MDRS	-10.00 [-16.00;-5.00]	75

Tabelle 33: Übersicht über die Veränderung der Scores psychometrischer Tests

Tabelle 34 zeigt die Korrelationskoeffizienten und die dazugehörenden p-Werte der Blutwerte zum ersten Termin und die Veränderung der psychometrischen Skalen zwischen dem ersten und dritten Termin. Kein Korrelationskoeffizient war signifikant von Null verschieden. Den höchsten negativen Zusammenhang gab es zwischen dem Δ HAM-D und GPx, sowie Δ BDI und GPx.

	GPx (in nmol/min/ml)		SOD (in U/ml)	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert
Δ HAM-D	-0,207	0,200	0,046	0,697
Δ BDI	-0,146	0,368	0,028	0,811
Δ CGI	0,079	0,630	-0,135	0,256
Δ MADRS	-0,022	0,894	0,050	0,675

Tabelle 34: Korrelationen zwischen der Differenz der Psychometrieskalen und den GPx sowie SOD Messungen. (Erster und dritter Termin)

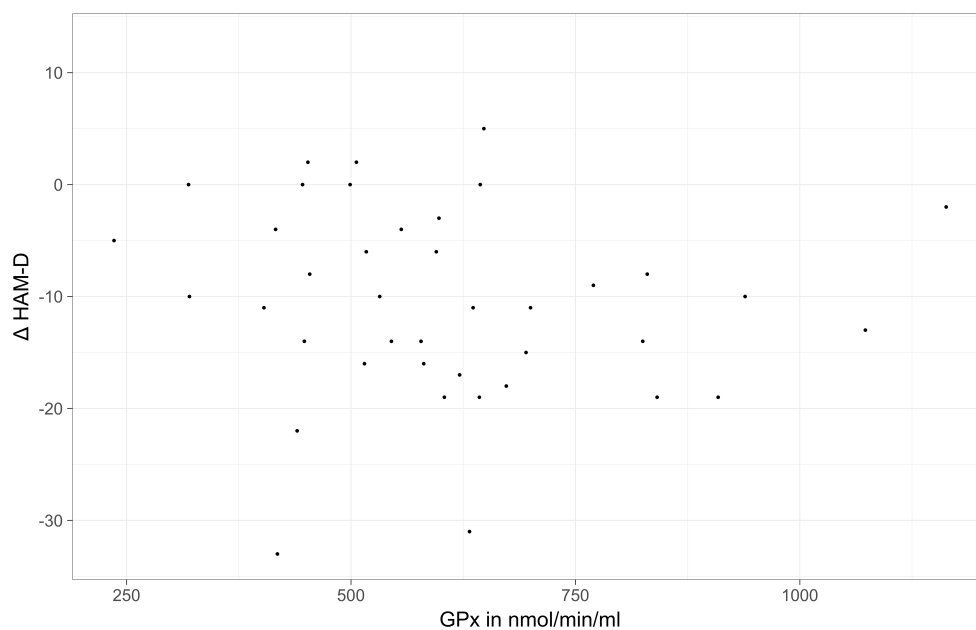


Abbildung 27: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitätsänderungen und Veränderungen in den HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten

Die vorherigen Untersuchungen wurden für die Werte der psychometrischen Skalen zu den Zeitpunkten 3 und 4, gegen die Blutwerte des dritten Termins wiederholt. Tabelle 35 zeigt die ersten, zweiten und dritten Quartile der Deltas der psychologischen Tests. Die Veränderungen waren nicht mehr so stark wie zwischen dem ersten und dritten Termin. Die größte Änderung gab es in den Hamilton und MADRS Tests. Der CGI änderte sich im Median nicht.

	Median [Q1;Q3]	N
Δ HAM-D	-2,00 [-6,50;1,00]	67
Δ BDI	-2,00 [-5,00;0,00]	67
Δ CGI	0,00 [-1,00;0,00]	67
Δ MADRS	-2,00 [-6,50;0,50]	67

Tabelle 35: Übersicht über die Veränderung der psychometrischen Skalen (Zeitpunkte 3 und 4)

Die Korrelationen beider Blutwerte mit der Veränderung im Hamilton Score waren negativ korreliert. Die sonstigen Korrelationskoeffizienten wiesen positive Zusammenhänge auf. Keiner der rhos war signifikant von Null verschieden. Den größten negativen Zusammen gab es zwischen GPx und Δ HAM-D, den größten positiven zwischen GPx und Δ MADRS.

	GPx (in nmol/min/ml)		SOD (in U/ml)	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert
Δ HAM-D	-0,207	0,200	-0,082	0,515
Δ BDI	0,124	0,472	0,093	0,457
Δ CGI	0,041	0,813	0,042	0,738
Δ,MADRS	0,202	0,238	0,015	0,903

Tabelle 36: Korrelationen zwischen der Differenz der psychometrischen Skalen und den GPx sowie SOD Messungen (dritter und vierter Termin)

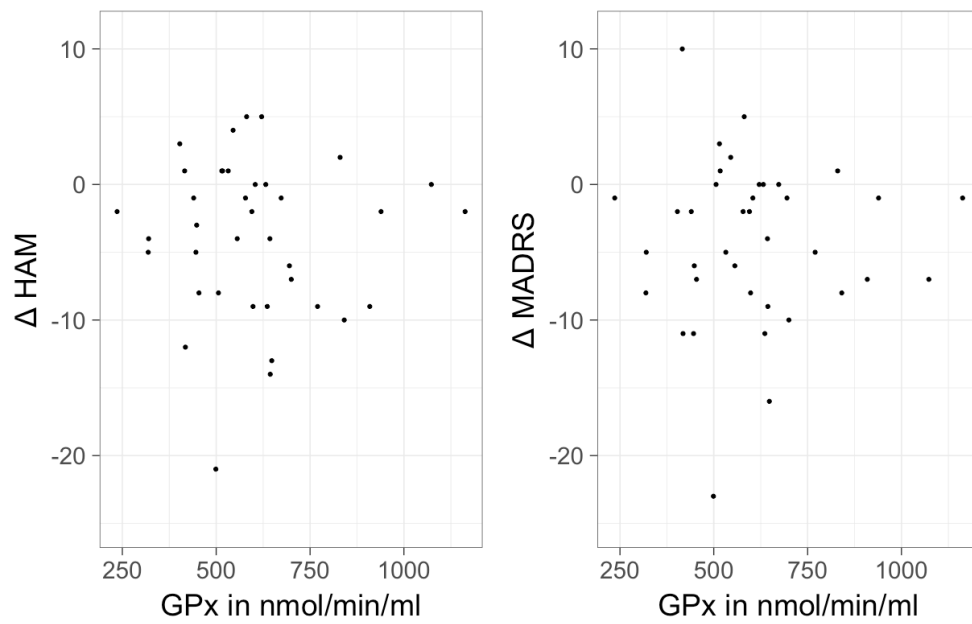


Abbildung 28: Korrelationen zwischen GPx Aktivitäten und den Veränderungen der HAM-D und MADRS Gesamtscores

3.7 Ergebnisse der Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von ICD-10 Diagnosen

Im Verlauf der stationären Behandlung wurden die endgültigen Diagnosen nach ICD-10 in einigen Fällen angepasst. So wurde bei 10 der 81 auswertbaren Studienpatienten im Behandlungsverlauf eine depressive Episode bei bipolarer affektiver Störung (F 31) diagnostiziert. Bei 71 Patienten wurde die bei stationärer Aufnahme erhobene Diagnose einer erstmaligen (F 32) oder wiederkehrenden (F 33) depressiven Episode bei unipolarer affektiver Erkrankung beibehalten. Im Folgenden sind die mittleren erythrozytären SOD-Aktivitäten und die Ergebnisse der verschiedenen Depressions-Scores für die Patientengruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

Bei den Werten der SOD Messungen (in U/ml) konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosen festgestellt werden. Zu den ersten beiden Terminen waren die Werte der F31.X Patienten, im Median, höher als bei den anderen Patienten. Zum dritten Termin änderte sich dies und die Patienten mit einer F32 oder F33 Diagnose hatten einen höheren SOD Wert (in U/ml).

	F31.X N=9	F32.X & F33.X N=70	W-Statistik	p
SOD (in U/ml)	2196 [1517;2544]	1861 [1474;2284]	313	0.587
Termin 1 SOD (in U/ml)	2074 [1250;2421]	1840 [1462;2222]	307	0.750
Termin 3 SOD (in U/ml)	1386 [1145;1541]	1644 [1398;2025]	106,5	0.101
Termin 4				

Tabelle 37: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Terminen, nach Diagnose aufgeteilt

Die Werte der GPx Messungen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich zwischen den Diagnosen. Die Patienten der F32.X und F33.X Diagnosen hatten zu jedem Zeitpunkt den höheren Median des GPx.

	F31.X N=5	F32.X & F33.X N=37	W-Statistik	p
GPx (in nmol/min/ml)	581	595		
Termin 1	[440;648]	[496;673]	87	0,831
GPx (in nmol/min/ml)	578	582		
Termin 3	[455;623]	[476;660]	67,5	0,579
GPx (in nmol/min/ml)	536	550		
Termin 4	[484;619]	[466;660]	75,5	0,927

Tabelle 38: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Terminen, nach Diagnose aufgeteilt

3.8 Assoziation zwischen Genotyp und Enzym-Aktivität

3.8.1 Genotyp des SOD2 –Gens (rs4880,Val16Ala) und SOD-Aktivität

Der Zusammenhang zwischen Genotyp und SOD-Aktivität wurde bei allen 3 Messzeitpunkten untersucht. Zum ersten und vierten Termin war der Median der G/G Gruppe am höchsten, zum zweiten Zeitpunkt der der A/G Gruppe. Keiner der Vergleiche mit Kruskal Wallis Tests war signifikant.

	A/A N=19	A/G N=39	G/G N=19	χ^2	p
SOD (in U/ml) Termin 1	1666 [1387;2193]	1885 [1506;2378]	1900 [1633;2312]	75	0,478
SOD (in U/ml) Termin 3	1602 [1199;1988]	1934 [1560;2438]	1789 [1491;2168]	69	0,443
SOD (in U/ml) Termin 4	1482 [1076;1983]	1582 [1381;1964]	1667 [1497;2068]	61	0,48

Tabelle 39: Übersicht SOD (in U/ml) Messungen zu den 3 Zeitpunkten vs. SOD2 Genotyp

3.8.2 Genotyp des GPx 1-Gens (rs1050450, Pro200Leu) und GPx Aktivität

Das GPx 1 Gen konnte nur mit den Ausprägungen C/C sowie C/T gemessen werden. Dabei gab es 22 Patienten mit C/C und 19 mit C/T. Die GPx Werte der C/C Patienten lag immer über denen der C/T Patienten. Kein Gruppenvergleich der Mann- Whitney U Tests wies ein signifikantes Ergebnis auf.

	C/C N=22	C/T N=19	W	p
GPx (in nmol/min/ml) Termin 1	600 [463;752]	578 [480;642]	221,5	0,754
GPx (in nmol/min/ml) Termin 3	635 [522;671]	534 [455;614]	210	0,129
GPx (in nmol/min/ml) Termin 4	558 [466;703]	532 [472;590]	184,5	0,289

Tabelle 40: Übersicht GPx (in nmol/min/ml) Messungen zu den 3 Zeitpunkten vs. GPx 1 Genotyp

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie sollten potentielle Unterschiede in der Aktivität antioxidativer Schutzmechanismen zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen aufgedeckt werden. Ferner sollten Veränderungen antioxidativer Marker im Rahmen einer stationären Therapie unter naturalistischen Bedingungen ermittelt werden, sowie Zusammenhänge zwischen der klinischen Symptomatik und diesen Markern untersucht werden. Im Folgenden werden unsere Ergebnisse im Kontext mit der zu diesem Thema existierenden Literatur diskutiert.

4.1 Vergleich der mittleren Blutwerte von Patienten und Kontrollen

Die Auswertung der Blutwerte sollte zeigen, ob sich die erythrozytäre Gesamt-SOD/GPx Aktivität depressiver Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten von den mittleren Enzymaktivitäten der gesunden Kontrollen unterscheidet. Es wurden bei der Baseline-Untersuchung und den follow-up Terminen zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der zytosolischen erythrozyären SOD und GPx Aktivität festgestellt. In zahlreichen Studien wurden ähnliche Vergleiche der SOD und GPx Aktivität zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen vorgenommen. Signifikant erhöhte SOD Enzymaktivitäten bei Patienten wurden in mehreren dieser Arbeiten nachgewiesen [48, 52, 205, 206, 260, 261]. Bei einigen dieser Untersuchungen zeigten sich die GPx- Aktivitäten der depressiven Probanden hingegen erniedrigt [253, 260, 261] oder unverändert [48, 205].

In einigen Untersuchungen konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen jedoch auch erniedrigte Enzymaktivitäten der SOD im Serum depressiv erkrankter Individuen nachgewiesen werden [50, 253, 262].

Unveränderte SOD Aktivitäten bei Depression wurden 2002 von Srivastava et al. beschrieben [263]. Eine Metaanalyse von Lopresti et al. aus dem Jahre 2014 verglich diese inkonsistenten Ergebnisse zu SOD und GPx Aktivitäten bei depressiven Individuen im Vergleich zu Kontrollen [264]. Als Gründe für die verschiedenen Beobachtungen wurden neben unterschiedlichen Abnahmeprotokollen und Analysemethoden auch Unterschiede bezüglich des Probenmaterials genannt. So zeigten sich die initialen SOD Aktivitäten depressiver Probanden bei vier von fünf Studien erhöht, die als Analysematerial Erythrozyten verwendeten. Im Gegensatz dazu waren die SOD Aktivitäten, welche aus dem Serum depressiver Patienten

bestimmt wurden, bei zwei von drei Studien erniedrigt. Erythrozyten als Probenmaterial haben den Vorteil, dass sie ähnlich wie das Gehirn anfällig für oxidativen Stress sind und deshalb Veränderungen antioxidativer Systeme in anderen Zellen und Geweben widerspiegeln können [265]. Zudem gibt es Unterschiede in den Patientenkollektiven, so stellten Kodydkova et al. 2009 bei 35 depressiven Frauen ebenfalls initial erhöhte erythrozytäre SOD-Aktivitäten fest [261]. Dies macht die Studie nur bedingt vergleichbar mit anderen Arbeiten, da geschlechtsabhängige Unterschiede in der Reaktion auf oxidativen Stress beschrieben worden sind. So berichteten Katalinic et al. von ausgeprägterer ROS Produktion als Reaktion auf Stress bei depressiven Männern im Vergleich zu depressiven Frauen und Unterschieden bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber oxidativem Stress [266]. In der vorliegenden Arbeit konnten erhöhte SOD-Aktivitäts-Mittelwerte bei Männern nachgewiesen werden, was als ein Kompensationsmechanismus gegen erhöhten oxidativen Stress bei Männern im Vergleich zu den Frauen im Kollektiv interpretiert werden kann, wie Katalinic et al. postulierten. Eine weitere Erklärung für diese zunächst widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse könnten die Unterschiede in der Dauer und dem Stadium der Depression bei den Probanden der einzelnen Studien liefern [267, 268]. Bei bipolaren Störungen gibt es Hinweise auf stadienabhängige Veränderungen bei Markern für oxidativen Stress, welche als Versagen von Kompensationsmechanismen beim Fortschreiten der Erkrankung interpretiert werden könnten [269, 270]. In der vorliegenden Arbeit wurde einem unkontrollierten Studiendesign entsprechend lediglich eine Einteilung nach Erstmanifestation und rezidivierend auftretender depressiver Erkrankung sowie depressiver Episode im Rahmen einer bipolaren Störung vorgenommen. In der Mehrzahl der genannten Studien wurden die Patientenkollektive zusätzlich nach spezifischen Psychopharmakotherapien unterteilt, was bei den geringen Fallzahlen der bisherigen Arbeiten zu diesem Thema deren Aussagekraft zusätzlich einschränkt. In unserer naturalistisch angelegten Studie erfolgte keine Einteilung bezüglich der Medikation und dem Stadium der Erkrankung. Zukünftige Studien sollten deshalb höhere Fallzahlen beinhalten und phasenspezifische Veränderungen der antioxidativen Enzymsysteme sowie spezifische pharmakologische Therapieansätze berücksichtigen.

4.2 Enzymaktivitäten depressiver Patienten zu den drei Messzeitpunkten und im Untersuchungsverlauf der Studie

In unserer Studie bestimmten wir die Aktivität erythrozytärer Cu/Zn-SOD, da Blutproben leicht zu gewinnen sind und der Gehalt an zytosolischer SOD in Erythrozyten mit ungefähr 500 mikrogramm/g Hämoglobin unabhängig von Alter, Ethnizität und Geschlecht konstant ist [271].

Ionisierende Strahlung [272, 273] und proinflammatorische Zytokine [274-277] können die Expression bestimmter SOD Isoformen stimulieren. Entzündungsreaktionen und oxidativer Stress sind sowohl bei physiologischen, als auch bei krankhaften Zuständen untrennbar miteinander verbunden, weshalb sie auch als „essentielle Partner“ bei bestimmten Erkrankungen bezeichnet wurden [278]. Um den Störfaktor von immunogenem oxidativen Stress zu umgehen, wurde in der vorliegenden Arbeit die zytosolische Cu/Zn-SOD gemessen, welche im Gegensatz zu der mitochondrialen Mn-SOD durch proinflammatorische Zytokine nicht induziert wird.

Ihre Konzentration ist somit nahezu unabhängig vom Aktivierungsgrad der Zellen.

Die Aktivität der Superoxiddismutase nahm bei den depressiven Probanden im Beobachtungszeitraum kontinuierlich ab.

Bezüglich der Glutathionperoxidaseaktivität zeigten sich im Untersuchungsverlauf keine signifikanten Veränderungen.

Es wurden die Mittelwerte der SOD-Aktivitäten zu den drei Blutentnahmezeitpunkten miteinander verglichen. Die Aktivität beim ersten Termin unterschied sich signifikant von der SOD-Aktivität beim vierten Termin. Die beim dritten Termin erhobenen Werte unterschieden sich ebenfalls signifikant vom vierten Termin. Nur zwischen dem ersten und dem dritten Termin, also nach einem Intervall von vier Wochen ab Baseline ließen sich keine signifikanten Veränderungen bezüglich der SOD-Aktivität bei den depressiven Probanden eruieren. Dies könnte nach einer Latenzphase vom ersten zum dritten Termin auf eine beschleunigte Herabregulation der SOD-Aktivität nach vierwöchiger antidepressiver Therapie hinweisen. Dies wiederum könnte als Antwort auf reduzierten oxidativen Stress interpretiert werden. Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse in Abhängigkeit der Messzeitpunkte zeigte insgesamt eine signifikante Reduktion der erythrozytären Cu/Zn-SOD-Aktivitäten von depressiven Patienten im Verlauf eines sechswöchigen Beobachtungszeitraumes während einer stationären Behandlung mit pharmakologischen, psychotherapeutischen und somatischen nichtmedikamentösen Therapieoptionen.

Diese Beobachtung stimmt teilweise mit den Ergebnissen von Bilici et al. aus dem

Jahr 2001 überein, die bei 30 depressiven Patienten im Verlauf einer Therapie mit verschiedenen Klassen von Antidepressiva eine Reduktion der erythrozytären SOD/GPx-Aktivitäten zeigten [48]. Allerdings trat diese Reduktion erst nach zwölf Wochen bei initial erhöhten SOD und GPx-Aktivitäten im Patientenkollektiv ein. In einer neueren Studie mit 50 depressiven Studienteilnehmern konnte keine Veränderung der initial erhöhten erythrozytären SOD-Aktivität nach 12 Wochen antidepressiver Therapie festgestellt werden. In dieser Studie zeigten sich bezüglich der erythrozytären GPx-Aktivitäten im Verlauf der Studie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den 30 gesunden Kontrollpersonen [205], was auch bei unserer Ergebnisauswertung der Fall war. In einer 24 Wochen follow-up-Studie mit 50 Probanden und 44 Kontrollen, die mögliche Effekte einer antidepressiven Therapie auf den oxidativen Stress Status bei Patienten untersuchte, kam es erst nach 24 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der erythrozytären SOD-Aktivität und keiner Veränderung der GPx Aktivität. Nach sechs beziehungsweise 12 Wochen waren noch keine Veränderungen feststellbar [52]. Dies deckt sich mit Studienergebnissen aus dem Jahr 2007, die bei 96 depressiven Patienten nach sechswöchiger antidepressiver Therapie keine Veränderung erythrozytärer SOD-Aktivitäten zeigten [206]. Auch bei der letztgenannten Studie waren die Baseline-SOD-Aktivitäten der Patienten im Vergleich zu Kontrollen erhöht. Nur bei einer Studie führte eine achtwöchige Therapie mit SSRIs zu einem Anstieg der SOD Aktivität, allerdings wurde in dieser Arbeit Serum und nicht Erythrozyten als Probenmaterial verwendet [50]. Die Abnahme der erythrozytären SOD Aktivität im Untersuchungsverlauf unserer Studie und den aus der Literatur genannten Studien wird mit antioxidativen Eigenschaften von Antidepressiva erklärt. Insbesondere SSRI sollen einen antioxidativen Effekt zu besitzen, wobei verschiedene Präparate zu unterschiedlich starker Reduktion der SOD Aktivität führen. So scheint zum Beispiel Citalopram eine größere Abnahme der erythrozytären SOD Aktivität zu bewirken als Fluoxetin [51]. Die unterschiedlichen Zeiträume, in der es bei den Patientenkollektiven der genannten Arbeiten zu einer signifikanten Abnahme der SOD Enzymaktivität kam, könnten somit einerseits durch Unterschiede in der Pharmakotherapie und andererseits durch heterogene Charakteristika der Patientenstichproben wie Schwere und Länge der Depression bedingt sein, die sich ebenfalls auf die antioxidative Enzymaktivität auswirken können [51, 262].

4.3 Klinischer Verlauf

Im Folgenden werden die Ergebnisse der psychometrischen Tests mittels der Skalen HAM-D, MADRS, BDI und CGI im Verlauf des Untersuchungszeitraums erörtert.

4.3.1 Veränderung der Summenwerte psychometrischer Tests im Untersuchungsverlauf

Die Summenwerte psychometrischer Tests nahmen im Beobachtungszeitraum deutlich ab, was als signifikante Besserung der Psychopathologie der Patienten und Indikator für eine erfolgreiche antidepressive Therapie gewertet werden kann. Sowohl von der Baseline Visite zum zweiten Termin als auch vom zweiten zum dritten Termin nahmen die Werte der HAM-D Skala signifikant ab. Die Reduktion der Mittelwerte in der HAM-D Skala war zwischen der Baseline und dem zweiten Termin am deutlichsten, während die Abnahme der Scores bis zum dritten und vierten Termin weniger deutlich ausgeprägt war. Dies spricht für ein insgesamt gutes Ansprechen der Patientengruppe auf die stationäre antidepressive Therapie innerhalb der ersten zwei Wochen, wobei das Patientenkollektiv hinsichtlich des Therapieansprechens anhand der unter 1.1.4 definierten klinischen Outcomekriterien unterteilt wurde. Diese Beobachtung spiegelt sich in dem hohen Prozentsatz von Early-Improvern (Reduktion der Gesamtscores um 40% in HAM-D und BDI Skalen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn) wieder, die gemäß der HAM-D Skala 61,5% betrug. Der Anteil an Respondern, also Patienten die bis zum letzten Untersuchungstermin eine Reduktion von 50% in den HAM-D Gesamtscores aufwiesen betrug 48,7%.

25,6% der Patienten befanden sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes in Remission.

Analog zu der HAM-D Skala als Fremdratinginstrument erfüllten in der Eigenbeurteilungs-Skala BDI 59,7 % der Patienten Early-Improvement- und 55,8% der Patienten Response-Kriterien.

Dies spricht für hohe Korrelationen zwischen der HAM-D und BDI Skala bezüglich der klinischen Outcomekriterien Response und Early-Improvement (siehe 2.3.5). Ein Vergleich hinsichtlich der Verteilung von Early-Improvern und Respondern mit anderen Studien wird durch die unterschiedlichen Definitionskriterien dieser Outcomekriterien und zumeist nicht-naturalistischen Studiendesigns anderer Untersuchungen erschwert [279].

In einer Arbeit aus dem Jahre 2007 mit 96 depressiven Patienten, die zu Beginn der Studie eine dreiwöchige medikamentenfreie Phase aufwiesen und Venlafaxin oder Sertralin einnahmen, wurden nach sechs Wochen 62,5% Responder und 33,3% Remitter beschrieben. Die Definitionskriterien für Response und Remission entsprachen unseren. Eine Einteilung nach Early-Improvement erfolgte nicht [206]. Auch bei Kotan et al. kam es im Verlauf einer 12-wöchigen Studie mit 50 Patienten zu einer signifikanten Abnahme der HAM-D Scores, wobei keine Einteilung nach Response erfolgte und alle Probanden bis zum Studienende in Remission waren [52]. In einer anderen Studie mit 62 Patienten, die in mit Citalopram oder Fluoxetin behandelte Gruppen unterteilt wurden, konnte nach vierwöchiger Therapie hingegen keine signifikante Reduktion der HAM-D Scores ermittelt werden. Nach dreimonatiger Therapie kam es jedoch noch zu einer signifikanten Abnahme in HAM-D Scores [51]. Die unterschiedlichen Zeiträume bis zum Therapieansprechen könnten an dem heterogenen Patientenkollektiven bezüglich Therapie und Krankheitsausprägung liegen. Auch die MADRS-Skala zeigte in der vorliegenden Arbeit einen annähernd identischen Verlauf zur Entwicklung des Hamilton Score, was die in der Literatur beschriebenen hohen Korrelationen zwischen diesen psychometrischen Tests untermauert (siehe 2.3.4). Die CGI-Skala zeigt eine schrittweise Besserung der Symptomatik zwischen Baseline und zweitem, sowie drittem und viertem Termin, und einer konstanten Phase zwischen zweitem und drittem Termin. Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse mit neueren Studien die ebenfalls eine Reduktion der Gesamtscores von psychometrischen Skalen im Verlauf einer antidepressiven Therapie zeigten [51, 206]. Für zukünftige Vergleiche klinischer Outcomekriterien wie Early-Improvement und Response sollten einheitliche Definitionskriterien festgelegt werden. Eine Studie von Henkel et al. identifizierte eine Reduktion von $\geq 20\%$ der Scores in psychometrischen Tests innerhalb von zwei Wochen als besten Prädiktor für Response und Remission [280].

4.4 Blutparameter im Untersuchungsverlauf hinsichtlich Ausprägungsgrad depressiver Symptome

Zwischen den Schweregraden nach HAM-D-Score zeigt die Auswertung unserer Ergebnisse nur beim dritten Untersuchungstermin, also nach vierwöchiger stationärer antidepressiver Therapie einen signifikanten Unterschied bezüglich der SOD-Werte. Bei schwer erkrankten Patienten war die erythrozytäre SOD-Aktivität im Verhältnis zu weniger schwer erkrankten Probanden beim dritten Termin erhöht. Hinsichtlich der GPx-Aktivitäten ergaben sich sowohl bei unserer Arbeit als auch in den Studien aus der Literatur keine Unterschiede bei den verschiedenen Schweregraden.

Einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer depressiven Erkrankung und der erythrozytären SOD Aktivität wurde bisher von Sarandol et al. und Bilici et al. beschrieben. Die schwererkrankten Patienten aus diesen Arbeiten wiesen im Vergleich zu weniger schwer erkrankten Individuen höhere SOD Aktivitäten auf [48, 206]. In der erstgenannten Studie zeigten zudem alle Schweregrade eine höhere SOD Aktivität auf als gesunde Kontrollen. Zur Einteilung in Schweregrade wurde bei beiden Studien die HAM-D Skala verwendet, jedoch definierten Sarandol et al. eine schwere Depression als einen Gesamtscore von 23 oder mehr in der HAM-D Skala, während bei der vorliegenden Arbeit 30 oder mehr Punkte als schwere Depression gewertet wurden. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen somit teilweise überein, jedoch ist die Vergleichbarkeit begrenzt, da die SOD-Aktivität in den erwähnten Studien nur zu den Baseline Untersuchungen mit den Schweregraden korreliert wurde und unterschiedliche Cut-Off Werte für den Ausprägungsgrad einer Depression verwendet wurden.

Eine Interpretation für die höheren Enzymaktivitäten bei schwer erkrankten Patienten zum dritten Untersuchungstermin in unserer Studie könnte eine kompensatorisch erhöhte SOD-Aktivität bei vermehrten ROS aufkommen sein, die sich bis zum vierten Termin normalisiert, sobald die antidepressive Therapie ihre antioxidative Wirkung entfaltet.

Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den genannten Studien finden sich in der Messung einer Reduktion der SOD-Aktivität nach acht- beziehungsweise 12-wöchiger Therapie mit Antidepressiva. Die Beobachtung, dass es in unserem Patientenkollektiv bereits nach sechswöchiger Therapie zu einer signifikanten Abnahme der SOD-Aktivität kam, könnte an der intensiven multimodalen stationären Therapie unserer Probanden liegen, während die Patienten bei Sarandol et al. und Bilici et al. nur mit bestimmten Psychopharmaka ohne komplementärer psychotherapeutischer Therapie behandelt wurden.

4.5 Korrelationen der Enzymaktivitäten mit psychometrischen Tests zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme SOD und GPx korrelierten in unserer Arbeit zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant mit den Scores klinischer Ratings. Es scheint also zu keinem der drei Messzeitpunkte einen Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität und der Ausprägung der klinischen Symptome zu geben.

Eine Studie mit 30 Patienten und 32 Kontrollen, konnte Korrelationen von SOD-Aktivitäten zu den Gesamtscores in psychometrischen Tests im Untersuchungsverlauf zeigen [48].

In anderen Studien konnte ebenfalls eine konstante Reduktion der SOD-Aktivitäten parallel zu einer Abnahme in den Gesamtscores der HAM-D Skala nachgewiesen werden [51, 206]. Diese Ergebnisse sprechen für einen tendenziellen Zusammenhang zumindest zwischen der Enzymaktivität der SOD, einer antidepressiven Therapie und dem Nachlassen depressiver Symptome im zeitlichen Verlauf.

Die mittleren HAM-D-17-Scores von 50 Patienten konnten in einer Studie aus dem Jahr 2010 positiv mit der erythrozytären SOD-Aktivität korreliert werden [52].

Dies könnte indirekt dafür sprechen, dass oxidativer Stress zu der Symptomausprägung bei einer depressiven Episode beiträgt.

Die periphere SOD-Aktivität könnte außerdem als indirekter Marker zum Nachweis von vermehrtem oxidativen Stress gewertet werden [12, 48, 205, 281].

Bisherige Studien hatten jedoch kleine Fallzahlen, waren nicht naturalistisch angelegt und sind damit nur begrenzt vergleichbar und aussagekräftig. Es sollten weitere Studien zu diesem Thema mit größeren Stichproben durchgeführt werden, um diese Zusammenhänge weiter zu klären.

4.6 Blutwerte in Abhängigkeit vom Therapieansprechen

Eine fundamentale Herausforderung in der Evaluation einer antidepressiven Therapie betrifft die Identifikation von Prädiktoren des Therapieansprechens. Es gibt mehrere Studien in denen ein verzögertes Therapieansprechen mit erhöhtem Suizidrisiko und längerem Leiden von depressiven Patienten in Zusammenhang gebracht wurde, während frühes Ansprechen mit besserer Therapieadhärenz und besserem Outcome insgesamt assoziiert wurde [282-285].

4.6.1 Early Responder/Non-Early-Responder

Unterschiede zwischen SOD/GPx-Aktivitäten und Early-Response zeigten sich bei der Auswertung unserer Ergebnisse nicht. Dies bedeutet, dass sich trotz subjektiver Besserung der Symptomatik in psychometrischen Tests innerhalb von zwei Wochen antidepressiver Therapie noch keine Veränderungen in den SOD/GPx-Aktivitäten feststellen ließ.

Aufgrund des hohen prädiktiven Wertes von Early-Response erfolgt im klinischen Alltag bereits häufig eine Medikamentenumstellung nach zwei Wochen, wenn sich kein Therapieansprechen zeigt. Deshalb wäre ein objektiver biologischer Parameter für Early-Response wertvoll, um die pharmakologische Therapie rechtzeitig zu optimieren.

Szegedi et al. zeigten im Jahre 2009, dass eine Reduktion depressiver Symptome in der frühen Phase einer Therapie ein Prädiktor für zukünftiges Therapieansprechen sein könnte. In den Studien von Segman und VanCalker wurde Early-Improvement als Vorhersageparameter für späteres Therapieansprechen, Remission und Therapieresistenz identifiziert, da Studienteilnehmer mit späterem Therapieansprechen eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten späteren Ansprechens oder einer Remission aufwiesen [283-285].

Deshalb könnte ein initial schwaches- oder Nichtansprechen auf eine Therapie als Grund für einen schnelleren Wechsel auf eine alternative Behandlungsoption gewertet werden [286].

Bisher wurde in Studien kein Zusammenhang zwischen Early-Response und SOD/GPx-Aktivitäten bei Depression untersucht, was mit der uneinheitlichen und variablen Definition dieses Outcome-Kriteriums zusammenhängen könnte (siehe Verlauf und klinische Outcomekriterien).

4.6.2 Responder/Non-Responder

Signifikante Zusammenhänge zwischen SOD/GPx-Aktivitäten und Response zeigten sich bei der Auswertung unserer Ergebnisse nicht. Dies könnte jedoch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein, da sich die SOD Enzymaktivitäten der Responder im Vergleich zu den Non-Respondern zu allen Messzeitpunkten zumindest tendenziell erhöht zeigten. In unserer Arbeit wurde Response als eine Reduktion um 50% in den Gesamtscores psychometrischer Skalen im Untersuchungsverlauf definiert. Die bereits erwähnte potentielle phasenabhängige Veränderung der antioxidativen Enzymaktivitäten während einer depressiven Episode wäre ein möglicher Störfaktor. Vielleicht kommt es erst ab einer bestimmten klinischen Besserung zu Aktivitätsänderungen der erythrozytären SOD und GPx-Aktivitäten. In der gängigen Literatur wurden die Patientenkollektive im Zusammenhang mit Depression und oxidativem Stress bisher nur von Sarandol et al. nach Response und Remission unterteilt. Die Evaluation der klinischen Symptomatik erfolgte mit der HAM-D-17 Skala. Es konnten dort ebenfalls keine Unterschiede in den antioxidativen Enzymaktivitäten von SOD und GPx hinsichtlich der klinischen Outcome-Kriterien ausgemacht werden [206]. Aufgrund der tendenziell erhöhten Enzymaktivitäten von Respondern im Vergleich zu Non-Respondern in der vorliegenden Arbeit sollten weitere Studien mit höheren Fallzahlen erfolgen, um einen potentiell signifikanten Zusammenhang aufzudecken.

4.6.3 Remitter/Non-Remitter

Probanden die bis zum dritten Termin eine Remission erreicht hatten wiesen signifikant höhere SOD-Aktivitäten auf als Non-Remitter. Dies könnte als Indikator für eine bessere antioxidative Abwehr im Sinne einer kompensatorischen Hochregulation der antioxidativen Enzymaktivitäten bei Remission interpretiert werden. Eine Unterteilung in Remitter/Non-Remitter wurde wie bereits erwähnt bisher in nur einer publizierten Studie zu diesem Thema durchgeführt und es zeigten sich keine Unterschiede in den Aktivitäten von SOD und GPx zwischen Remittern und Non-Remittern (220). Interessanterweise waren die SOD-Aktivitäten in der vorliegenden Arbeit zum dritten Termin bei Remittern signifikant erhöht und bei schwer erkrankten Probanden signifikant erhöht. Eine erhöhte SOD Aktivität spiegelt wahrscheinlich ein hochreguliertes SOD System als Antwort auf erhöhten oxidativen Stress wieder. Es sollten deshalb zukünftig weitere Arbeiten mit Remission als

klinischem Outcomekriterium im Zusammenhang mit oxidativem Stress und Schweregrad der Erkrankung durchgeführt werden, um diese Beobachtung zu bestätigen. In post mortem Gewebeanalysen des präfrontalen Kortex von Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden wurden ebenfalls erhöhte SOD Aktivitäten nachgewiesen [12]. Bei Schädigung von Neuronen geht einer kompensatorischen Hochregulation der SOD Aktivität eine rapide und ausgeprägte Herabregulation der SOD Enzymaktivität in Gliazellen voraus [287].

4.7 Auswertung der SOD und GPx-Aktivitäten in Abhängigkeit von ICD-10 Diagnosen

Zwischen den verschiedenen ICD-10 Klassifikationen depressiver Störungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erythrozytären SOD- und GPx-Aktivitäten feststellen.

Bisherige Studien zu depressiven Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen, die Veränderungen der SOD- und GPx-Aktivitäten untersuchten, verwendeten als Analysematerial Plasma, Serum oder Erythrozytenlysate. In zwei Studien mit 27 und 84 Probanden wurden in der akuten Phase der depressiven Episode erhöhte Serum-SOD-Aktivitäten ermittelt [288, 289]. Selekt bestimmte 2008 im Gegensatz dazu erniedrigte Serum SOD-Aktivitäten bei 30 Patienten, die nach 30 tägiger Therapie anstiegen [281].

In drei Studien zu Veränderungen von Parametern des oxidativen Stresses während einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung, konnten keine Unterschiede in der erythrozytären GPx-Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen festgestellt werden [169, 208, 209].

Im Vergleich zu einer Gruppe von ersterkrankten Individuen zeigten Patienten mit rezidivierenden Depressionen eine erheblich verminderte Serum-SOD Aktivität [262]. Da als Probenmaterial Serum verwendet wurde und die Probandenzahl mit 31 Studienteilnehmern klein war, ist die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der letztgenannten Studie begrenzt, wurde jedoch durch eine Arbeit aus dem Jahr 2013 bestätigt, die bei 15 wiederholt depressiv erkrankten Patienten ebenfalls reduzierte erythrozytäre SOD- und GPx-Aktivitäten feststellte [253].

Im Gegensatz dazu wiesen 30 ersterkrankte depressive Patienten in einer Studie zunächst erhöhte erythrozytäre SOD- und GPx-Aktivitäten auf, die sich im Verlauf einer 12-wöchigen antidepressiven Therapie auf das Niveau der 32 Kontrollpersonen zurückbildeten [48]. Die Beobachtung tendentiell erhöhter antioxidativer

Enzymaktivitäten wurde seitdem bei Gruppen erkrankter depressiver Patienten öfters bestätigt [52, 205, 206, 261]. Dies könnte als Versagen kompensatorisch hochregulierter antioxidativer Schutzmechanismen bei rezidivierend auftretenden depressiven Episoden interpretiert werden.

4.8 Ausprägung und Verteilung des SOD und GPx-1 Polymorphismus im Kollektiv

Zwischen antioxidativer Enzymaktivität und klinischen Outcome-Kriterien bei depressiven Probanden und den untersuchten Single-Nucleotide Polymorphismen (SNP) der Mn-SOD- und GPx-1-Gene konnten in unserem Kollektiv keine Zusammenhänge nachgewiesen werden, wobei die geringe Fallzahl der vorliegenden Studie die Aussagekraft bezüglich genetischer Untersuchungen mittels SNPs erheblich einschränkt.

Die untersuchten Polymorphismen scheinen somit keine Auswirkung auf die Enzymaktivitäten der zytosolischen GPx-1 und mitochondrialen Mn-SOD Aktivitäten zu haben. Dies könnte in Bezug auf die Mn-SOD dafürsprechen, dass der postulierte vermehrte oxidative Stress während einer depressiven Episode primär nicht auf eine Dysfunktion der mitochondrialen antioxidativen Schutzmechanismen zurückzuführen ist.

In der Literatur ist die Datenlage bezüglich des rs4880 Val16Ala Mn-SOD SNP uneinheitlich. Obwohl wie bereits erwähnt ein Austausch von Alanin durch Valin an Codon 16 die Enzymaktivität zu reduzieren scheint, wies mindestens eine Studie bei C/C Probanden eine 33% höhere Mn-SOD Aktivität als bei C/T oder T/T Individuen nach [290, 291]. Trotzdem wurden mehrere phänotypische Assoziationen mit diesem SNP beschrieben, wie zum Beispiel ein erhöhtes Risiko für Herz- oder Krebserkrankungen [185, 186].

Auch zwischen dem untersuchten GPx-1 Polymorphismus im Patientenkollektiv zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Schwere des Krankheitsverlaufes und dem Therapieansprechen. Dies steht in Einklang mit unseren Ergebnissen, die keine wesentlichen Veränderungen der GPx Aktivitäten während einer depressiven Episode nachweisen konnten.

Eine reduzierte Aufnahme des Spurenelements Selen wird mit einer erhöhten Inzidenz von depressiven Symptomen, Müdigkeit und Angstzuständen in Verbindung gebracht. In einer Studie konnten negative Korrelationen zwischen dem Selengehalt im Trinkwasser einer Stichprobe und Scores in psychometrischen Testverfahren

gezeigt werden. Bei homozygoten Trägern des C Allels am Pro198Leu Polymorphismus des GPx-1 Gens schien Selen den stärksten antidepressiven Effekt zu besitzen [292].

Somit könnte eine Substitution von Selen die Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie synergistisch beeinflussen.

Im Zusammenhang mit Alterungsprozessen und Langlebigkeit konnte eine reduzierte Mortalität bei Individuen nachgewiesen werden die Träger des Mn-SOD rs4880 C oder des GPx-1 rs1050450 Allels waren [189].

Auch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko scheint mit Polymorphismen der GPx-1 und Mn-SOD Gene assoziiert zu sein [293].

4.9 Limitationen und methodische Einschränkungen

Im Vergleich zu den meisten existierenden Studien zum Thema oxidativer Stress und Depression war die Anzahl der rekrutierten Patienten in unserer Arbeit hoch. Das naturalistische Studiendesign der vorliegenden Untersuchung mit einem heterogenen Patientenkollektiv und Therapieansätzen erschwert jedoch die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten. Während die bisher publizierten Studien den Effekt spezifischer pharmakologischer Therapieoptionen auf Parameter des oxidativen Stresses aufzuklären versuchten, beobachteten wir die Veränderung dieser Marker unkontrolliert unter klinischen Alltagsbedingungen. Andererseits ist ein naturalistisches Design besser geeignet, um die Ergebnisse auf den klinischen Alltag übertragen zu können. Eine weitere Einschränkung der Vergleichbarkeit mit der Literatur stellen die uneinheitlichen Definitionen von Schweregraden und klinischen Outcomekriterien dar. Ein Konsens bezüglich dieser Definitionen sowie konzertierte Abnahme- und Analyseprotokolle wären für zukünftige Studien zu diesem Thema wünschenswert und sinnvoll, da sie eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten würden.

Eine andere Limitation muss in der Dauer des Beobachtungszeitraumes gesehen werden, da eine wiederholte Messung der Parameter einige Wochen später aufschlussreichere Einblicke in die weitere Entwicklung der beobachteten Marker erbracht hätte, wie es in der vergleichenden Literatur zum Teil der Fall war.

Auch die Miteinbeziehung weiterer Parameter des oxidativen Stresses sollte für zukünftige Studien in Erwägung gezogen werden, um Wechselwirkungen und Veränderungen der einzelnen Komponenten während einer depressiven Episode besser erforschen zu können.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie sollte bisherige Beobachtungen zu Veränderungen von Parametern des oxidativen Stresses in roten Blutzellen depressiver Patienten überprüfen, da die existierenden Arbeiten zu diesem Thema interessante Ergebnisse hervorbrachten, jedoch kleine Fallzahlen hatten und somit nur bedingt aussagekräftig waren. Unsere Ergebnisse bestätigen teilweise bisherige Berichte über eine Reduktion der SOD-Aktivität in roten Blutzellen im Verlauf einer antidepressiven Therapie. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Abnahme der SOD-Aktivität und einer spezifischen antidepressiven Therapie lässt sich aufgrund des naturalistischen Ansatzes der vorliegenden Arbeit nicht herstellen. Es ist möglich, dass auch das stationäre Setting mit einem strukturierten Tagesablauf, die Entbindung von Alltagsaufgaben und die persönliche Betreuung der Patienten zu dem Rückgang von psychischem und damit auch oxidativen Stress beiträgt. Widersprüchliche Aussagen in der Literatur und unseren Ergebnissen bezüglich der Zeitspanne bis diese Reduktion eintritt, könnte auf die in den Studien oft initial erhöhten SOD-Aktivitäten bei depressiven Patienten zu erklären sein. Vielleicht benötigt ein anfänglich hochreguliertes SOD-Enzymsystem länger, um sich unter Therapie zu normalisieren. Um diese Vermutung zu bestätigen sollten deshalb zukünftige Studien die Entwicklung von antioxidativen Enzymsystemen über längere Beobachtungszeiträume untersuchen. Zusammenhänge zwischen den erhobenen Blutparametern und klinischen Outcomekriterien des Therapiensprechens zeigten sich in unserer Studie nicht. Auch zwischen den einzelnen ICD-10 Diagnoseuntergruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede antioxidativer Enzymaktivitäten feststellen.

Blut als routinemässig peripher zu gewinnendes Probenmaterial birgt weiterhin großes Potential auf der Suche nach geeigneten Biomarkern, die auf zentralnervöse Pathologien schließen lassen könnten.

Die klinische Verwertbarkeit von Biomarkern in der Psychiatrie steckt jedoch in ihren Anfängen. Obwohl die Identifizierung geeigneter Biomarker die Diagnosestellung psychiatrischer Erkrankungen revolutionieren könnte, wird sie durch viele Störfaktoren erschwert. Einige Veränderungen von Parametern antioxidativer Schutzmechanismen sind anscheinend mit einer depressiven Episode assoziiert. Trotzdem besitzt bisher keiner dieser Marker isoliert oder in Kombination eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für Diagnostik oder Verlaufsbeurteilung einer depressiven Episode.

Um Biomarker mit einer ausreichenden Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von Depression zu entwickeln, wird es wegen der Komplexität der Pathogenese wahrscheinlich nötig sein mehrere Biomarker zu kombinieren [10].

Bei Blutproben kann als Analysematerial Plasma, Serum, Erythrozytenlysat oder Vollblut verwendet werden. Ob die Blutproben mit einheitlichen Abnahme- und Analyseprotokollen gewonnen und verarbeitet wurden oder gegebenenfalls Lagerungsbedingungen gleich waren, spielt für die Vergleichbarkeit der Daten aus den verschiedenen Studien ebenfalls eine wichtige Rolle.

Die Messung der zytosolischen Cu/Zn-SOD und GPx1-Aktivität aus einem Erythrozytenlysat bietet gegenüber Serum als Probenmaterial den Vorteil, dass sie vom Alter und der Ethnizität der Patienten unabhängig ist [51].

Trotzdem ist weitere Forschung nötig, um die geeignete Methodik für Probengewinnung, Lagerung und Analytik zu etablieren. Solche Protokolle müssen kostengünstig und im klinischen Alltag leicht durchführbar sein.

Depression ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, deren Remissionsraten bei antidepressiver Therapie aktuell nur 20-40% erreichen [294]. Der zusätzliche Einsatz von Biomarkern könnte personalisierte Therapieoptionen weiterentwickeln und die Therapieeffektivität verbessern [264].

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei den Patienten und Patientinnen bedanken, die sich trotz ihrer schwierigen Lebenssituation bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und die Durchführung der Studie somit ermöglicht haben.

Großer Dank gilt auch Herrn PD Dr. Peter Zill für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Richard Musil für die wissenschaftliche Betreuung, Anregungen hinsichtlich interessanter Fragestellungen sowie konstruktiver Kritik während der Erstellung der Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Alexander Sasse für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Durchführung der Patienteninterviews bedanken.

Herrn Bernhard Ulm danke ich für die Hilfestellung bei allen Fragen im Bereich der Statistik.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich immer ermutigt und an mich geglaubt hat.

1. Jackson, S.W., *Melancholia and depression*. 1986, New Haven: Yale University Press.
2. Kraepelin, E., *Manic-depressive insanity and paranoia*. 1921, Edinburgh: Livingstone.
3. Klibansky, R., Panofsky, E., & Saxl, F. , *Saturn and melancholy: Studies in the history of natural philosophy religion and art*. 1964, New York: Basic Books.
4. Monroe, S.M., & Depue, R.A., *Life stress and depression, psychosocial aspects of depression*. 1991, New York: Erlbaum.
5. Hilsenroth, M.J., et al., *DSM-IV Major Depressive Episode criteria: An evaluation of reliability and validity across three different rating methods*. Int J Psychiatry Clin Pract, 2004. **8**(1): p. 3-10.
6. Phillips, L.J., *Measuring symptoms of depression: comparing the Cornell Scale for Depression in Dementia and the Patient Health Questionnaire-9-Observation Version*. Res Gerontol Nurs, 2012. **5**(1): p. 34-42.
7. Biomarkers Definitions Working, G., *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(3): p. 89-95.
8. Boksa, P., *A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders*. J Psychiatry Neurosci, 2013. **38**(2): p. 75-7.
9. Kluge, W., et al., *Translating potential biomarker candidates for schizophrenia and depression to animal models of psychiatric disorders*. Expert Rev Mol Diagn, 2011. **11**(7): p. 721-33.
10. Schmidt, C., *CA-125: a biomarker put to the test*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(17): p. 1290-1.
11. Michel, T.M., et al., *Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression*. World J Biol Psychiatry, 2010. **11**(2 Pt 2): p. 314-20.
12. Michel, T.M., et al., *Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder--a postmortem study*. Psychiatry Res, 2007. **151**(1-2): p. 145-50.
13. Michel, T.M., et al., *Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis*. J Neural Transm, 2004. **111**(9): p. 1191-201.
14. Nikolaidis, M.G., et al., *Redox biology of exercise*. Oxid Med Cell Longev, 2012. **2012**: p. 407978.
15. Patki, G., et al., *Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress*. Brain Res, 2013. **1539**: p. 73-86.
16. Schiavone, S., et al., *Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology*. Antioxid Redox Signal, 2013. **18**(12): p. 1475-90.
17. Kulak, A., M. Cuenod, and K.Q. Do, *Behavioral phenotyping of glutathione-deficient mice: relevance to schizophrenia and bipolar disorder*. Behav Brain Res, 2012. **226**(2): p. 563-70.
18. Yang, Y., et al., *Initial characterization of the glutamate-cysteine ligase modifier subunit Gclm(-/-) knockout mouse. Novel model system for a severely compromised oxidative stress response*. J Biol Chem, 2002. **277**(51): p. 49446-52.
19. WHO, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 1991*.

20. Bondy, B., *Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment*. Dialogues Clin Neurosci, 2002(4): p. 7-20.
21. Benkert, H., *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Vol. 8. 2011, Heidelberg: Springer Medizin.
22. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study*. Science, 1996. **274**(5288): p. 740-3.
23. Weissmann M., L., B.M., *Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. Affective Disorders, 1991: p. 53-80.
24. Lewinsohn, P.M., Rohde, P., *Natural Course of adolescent major depressive disorder in a community sample: Predictors of recurrence in young adults*. American Journal of Psychiatry, 2000(157): p. 1584-1591.
25. Kessler, R.C., McGonagle, K.A., *Lifetime an 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey*. Archives of General Psychiatry, 1994(51): p. 8-19.
26. Kessler, R.C., et al., *Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003*. N Engl J Med, 2005. **352**(24): p. 2515-23.
27. Cohen, J., *The Global Burden of Disease Study: a useful projection of future global health?* J Public Health Med, 2000. **22**(4): p. 518-24.
28. Kessler, R.C., et al., *Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(9): p. 1561-8.
29. Judd, L.L., *The clinical course of unipolar major depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(11): p. 989-91.
30. Research, U.S.D.o.H.a.H.S.P.H.S.A.f.H.C.P.a., *Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care*. Treatment of Major Depression AHCPR 1993b. **2**(93-0550).
31. Administration, S.A.a.M.H.S., *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*. 2006: Rockville (MD).
32. Tanney, B.L., *Comprehensive textbook of suicidology*. 2000, New York: Guilford Press.
33. Gotlib, I.H., Hammen C.L., *Handbook of Depression*. 2010, New York: Guilford Press.
34. Nanni, V., Uher, R., Danese, A., *Childhood Maltreatment predicts unfavorable Outcome of Illness and Treatment Outcome in Dpression: A Meta-Analysis*. American Journal of Psychiatry, 2011.
35. Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., et al., *Conceptualisation and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, Recovery, Relapse and Recurrence*. Archives of General Psychiatry, 1991. **48**: p. 851-855.
36. Keller, M.B., R.M. Hirschfeld, and D. Hanks, *Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression*. J Affect Disord, 1997. **45**(1-2): p. 65-73.
37. Wijeratne, C. and P. Sachdev, *Treatment-resistant depression: critique of current approaches*. Aust N Z J Psychiatry, 2008. **42**(9): p. 751-62.
38. Seemuller, F., et al., *Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation?* J Affect Disord, 2010. **124**(1-2): p. 183-6.
39. Papakostas, G.I. and K. Larsen, *Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011. **261**(3): p. 147-56.
40. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3095-105.

41. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1905-17.
42. DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, *S3-Leitlinie / Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression Langfassung, Version 1.1, Dezember 2009, basierend auf der Fassung von November 2009*. 2009, DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW.
43. Lee, S.Y., et al., *Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. **46**: p. 224-35.
44. Duman, R.S., G.R. Heninger, and E.J. Nestler, *A molecular and cellular theory of depression*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(7): p. 597-606.
45. Shelton, R.C., *Augmentation strategies to increase antidepressant efficacy*. J Clin Psychiatry, 2007. **68 Suppl 10**: p. 18-22.
46. Hirschfeld, R.M., *History and evolution of the monoamine hypothesis of depression*. J Clin Psychiatry, 2000. **61 Suppl 6**: p. 4-6.
47. Zahir, F., et al., *Effect of methyl mercury induced free radical stress on nucleic acids and protein: Implications on cognitive and motor functions*. Indian J Clin Biochem, 2006. **21**(2): p. 149-52.
48. Bilici, M., et al., *Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments*. J Affect Disord, 2001. **64**(1): p. 43-51.
49. Garg, R. and A. Kumar, *Possible role of citalopram and desipramine against sleep deprivation-induced anxiety like-behavior alterations and oxidative damage in mice*. Indian J Exp Biol, 2008. **46**(11): p. 770-6.
50. Herken, H., et al., *Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment*. Arch Med Res, 2007. **38**(2): p. 247-52.
51. Khanzode, S.D., et al., *Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors*. Redox Rep, 2003. **8**(6): p. 365-70.
52. Kotan, V.O., et al., *Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. **35**(5): p. 1284-90.
53. Berk, M., et al., *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Biol Psychiatry, 2008. **64**(6): p. 468-75.
54. Dodd, S., et al., *N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility*. Expert Opin Biol Ther, 2008. **8**(12): p. 1955-62.
55. Nutt, D., et al., *The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure*. J Psychopharmacol, 2007. **21**(5): p. 461-71.
56. Papakostas, G.I., et al., *A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18**(2): p. 122-7.
57. Nemeroff, C.B., et al., *Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs*. Biol Psychiatry, 2008. **63**(4): p. 424-34.
58. Papakostas, G.I., et al., *Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(11): p. 1217-27.

59. Greitemeyer, G., Möhrmann, K.H., Kromm-Kostjuk, E., Ahmet, K., Ramazan, S., *Wegweiser Psychotherapie*. 2011, BKK Landesverband Bayern: Munich. p. 9.
60. Rush, A.J. and S.E. Siefert, *Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression*. *Exp Neurol*, 2009. **219**(1): p. 36-43.
61. Padberg, F. and H.J. Moller, *Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression?* *CNS Drugs*, 2003. **17**(6): p. 383-403.
62. Schlapfer, T.E., *[Deep brain stimulation as possible alternative for therapy resistant depression]*. *Nervenarzt*, 2014. **85**(2): p. 156-61.
63. Zubin, J. and B. Spring, *Vulnerability--a new view of schizophrenia*. *J Abnorm Psychol*, 1977. **86**(2): p. 103-26.
64. Algermissen, C., C., Beichert, K., Ebel, H., *Depression. Epidemiologie und Pathogenese*. Hausarzt Kolleg. Neurologie Psychiatrie, 2003. **1**: p. 7-9.
65. Bailer, J., et al., *Childhood maltreatment is associated with depression but not with hypochondriasis in later life*. *J Psychosom Res*, 2014. **77**(2): p. 104-8.
66. McGuffin, P., et al., *The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. **60**(5): p. 497-502.
67. Hardy, J. and A. Singleton, *Genomewide association studies and human disease*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(17): p. 1759-68.
68. Manolio, T.A., L.D. Brooks, and F.S. Collins, *A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease*. *J Clin Invest*, 2008. **118**(5): p. 1590-605.
69. Möller, H.J., Laux, G., Kapfhammer, H.P., *Psychiatrie und Psychotherapie*. Vol. 2. 2005: Springer.
70. Caspi, A., et al., *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. *Science*, 2003. **301**(5631): p. 386-9.
71. Cervilla, J.A., et al., *The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort*. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(8): p. 748-55.
72. Dick, D.M., et al., *Association analyses of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample*. *Psychiatr Genet*, 2007. **17**(1): p. 35-8.
73. Otte, C., et al., *Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study*. *Am J Psychiatry*, 2007. **164**(9): p. 1379-84.
74. Gotlib, I.H., et al., *HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression*. *Biol Psychiatry*, 2008. **63**(9): p. 847-51.
75. Hariri, A.R. and D.R. Weinberger, *Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission*. *Genes Brain Behav*, 2003. **2**(6): p. 341-9.
76. Zill, P., et al., *SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression*. *Mol Psychiatry*, 2004. **9**(11): p. 1030-6.
77. Glatt, C.E., et al., *Response to Zhang et al. (2005): loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression*. *Neuron* 45, 11-16. *Neuron*, 2005. **48**(5): p. 704-5; author reply 705-6.
78. Zhang, X., et al., *Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression*. *Neuron*, 2005. **45**(1): p. 11-6.

79. Karege, F., et al., *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. Psychiatry Res, 2002. **109**(2): p. 143-8.
80. Neves-Pereira, M., et al., *The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(3): p. 651-5.
81. Arinami, T., et al., *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders*. Biol Psychiatry, 1996. **40**(11): p. 1122-7.
82. Baghai, T.C., et al., *Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(11): p. 1003-15.
83. Weaver, I.C., *Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off*. Epigenetics, 2007. **2**(1): p. 22-8.
84. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessel, T.M., *Principles of Neural Science*. 3 ed. 1991: Elsevier.
85. Kingsley, R.E., *Concise text of neuroscience*. 2 ed. 2000, Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins.
86. Aston-Jones, G., J. Rajkowski, and J. Cohen, *Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility*. Biol Psychiatry, 1999. **46**(9): p. 1309-20.
87. Ferry, B., B. Roozendaal, and J.L. McGaugh, *Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala*. Biol Psychiatry, 1999. **46**(9): p. 1140-52.
88. Maier, S.F., & Seligman, M.E.P., *Learned helplessness: Theory and evidence*. Journal of experimental psychology, 1976(105): p. 3-46.
89. Maier, S.F. and L.R. Watkins, *Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor*. Neurosci Biobehav Rev, 2005. **29**(4-5): p. 829-41.
90. Bunney, W.E. and B.G. Bunney, *Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression*. Neuropsychopharmacology, 2000. **22**(4): p. 335-45.
91. Duncan, W.C., Jr., *Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness*. Pharmacol Ther, 1996. **71**(3): p. 253-312.
92. Insel, T.R. and J.T. Winslow, *Serotonin and neuropeptides in affiliative behaviors*. Biol Psychiatry, 1998. **44**(3): p. 207-19.
93. Mann, J.J., D.A. Brent, and V. Arango, *The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system*. Neuropsychopharmacology, 2001. **24**(5): p. 467-77.
94. Jacobs, N., et al., *Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(9): p. 989-96.
95. Kendler, K.S., et al., *The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(5): p. 529-35.
96. Maes, M., & Meltzer, H.Y., *The serotonin hypothesis of major depression*. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. 1995, New York: Raven Press.
97. Lin, P.Y. and G. Tsai, *Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(10): p. 1023-30.
98. Firk, C. and C.R. Markus, *Review: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression?* J Psychopharmacol, 2007. **21**(5): p. 538-44.

99. Levinson, D.F., *The genetics of depression: a review*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(2): p. 84-92.
100. Krishnan, V., et al., *Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions*. Cell, 2007. **131**(2): p. 391-404.
101. Nestler, E.J. and W.A. Carlezon, Jr., *The mesolimbic dopamine reward circuit in depression*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(12): p. 1151-9.
102. Willner, P., *Dopaminergic mechanisms in depression and mania*. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. 1995, New York: Raven Press.
103. MacMaster, F.P. and V. Kusumakar, *Choline in pediatric depression*. McGill J Med, 2006. **9**(1): p. 24-7.
104. Merali, Z., et al., *Does amygdaloid corticotropin-releasing hormone (CRH) mediate anxiety-like behaviors? Dissociation of anxiogenic effects and CRH release*. Eur J Neurosci, 2004. **20**(1): p. 229-39.
105. Carroll, B.J., et al., *Neuroendocrine evaluation of depression in borderline patients*. Psychiatr Clin North Am, 1981. **4**(1): p. 89-99.
106. Charles, G., J. Wilmotte, and J. Mendlewicz, *[The dexamethasone suppression test in affective disorders. A review]*. Acta Psychiatr Belg, 1982. **82**(3): p. 349-62.
107. Holsboer, F., *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(5): p. 477-501.
108. Hubsch, H., et al., *Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(2): p. 210-6.
109. Carroll, B.J., et al., *Pathophysiology of hypercortisolism in depression*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2007(433): p. 90-103.
110. Greden, J.F., et al., *Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. The process of normalization and test-retest reproducibility*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(5): p. 493-500.
111. Holsboer, F., R. Liebl, and E. Hofschuster, *Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement*. J Affect Disord, 1982. **4**(2): p. 93-101.
112. Ribeiro, S.C., et al., *The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(11): p. 1618-29.
113. Berking, M., Rief, W., *klinische Psychologie und Psychotherapie für Bachelor*. Vol. Band 1. 2012: Springer.
114. Amone, D., McIntosh, A.M., Ebmeier, K.P., Munafo, M.R., Anderson, I.M., *Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses*. European Neuropsychopharmacology, 2012. **22**(1): p. 1-16.
115. Schmaal, L., et al., *Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group*. Mol Psychiatry, 2015.
116. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Biol Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-57.
117. Howren, M.B., D.M. Lamkin, and J. Suls, *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. Psychosom Med, 2009. **71**(2): p. 171-86.
118. D'Alessandro, A. and L. Zolla, *The SODyssey: superoxide dismutases from biochemistry, through proteomics, to oxidative stress, aging and nutraceuticals*. Expert Rev Proteomics, 2011. **8**(3): p. 405-21.
119. Müller, N., *The Role of Anti-Inflammatory Treatment in Psychiatric Disorders*. Psychiatria Danubia, 2013. **25**(3): p. 292-298.

120. Berk, M., et al., *The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial*. J Affect Disord, 2011. **135**(1-3): p. 389-94.
121. Capuron, L. and A.H. Miller, *Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications*. Pharmacol Ther, 2011. **130**(2): p. 226-38.
122. Chauhan, A. and V. Chauhan, *Oxidative stress in autism*. Pathophysiology, 2006. **13**(3): p. 171-81.
123. Croonenberghs, J., et al., *Activation of the inflammatory response system in autism*. Neuropsychobiology, 2002. **45**(1): p. 1-6.
124. Maes, M., *Major depression and activation of the inflammatory response system*. Adv Exp Med Biol, 1999. **461**: p. 25-46.
125. Raison, C.L. and A.H. Miller, *Is depression an inflammatory disorder?* Curr Psychiatry Rep, 2011. **13**(6): p. 467-75.
126. Wolkowitz, O.M., E.S. Epel, and S. Mellon, *When blue turns to grey: do stress and depression accelerate cell aging?* World J Biol Psychiatry, 2008. **9**(1): p. 2-5.
127. Sies, H., *Oxidative stress: from basic research to clinical application*. Am J Med, 1991. **91**(3C): p. 31S-38S.
128. Chen, G.Y. and G. Nunez, *Sterile inflammation: sensing and reacting to damage*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(12): p. 826-37.
129. Ohmori, H. and N. Kanayama, *Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins*. Autoimmun Rev, 2005. **4**(4): p. 224-9.
130. Kobrosly, R. and E. van Wijngaarden, *Associations between immunologic, inflammatory, and oxidative stress markers with severity of depressive symptoms: an analysis of the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey*. Neurotoxicology, 2010. **31**(1): p. 126-33.
131. Bortolato, M., K. Chen, and J.C. Shih, *Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics*. Adv Drug Deliv Rev, 2008. **60**(13-14): p. 1527-33.
132. Aleksandrovskii lu, A., et al., *[Lipid peroxidation in emotional stress and neurotic disorders]*. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1988. **88**(11): p. 95-101.
133. Hibbeln, J.R. and N. Salem, Jr., *Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy*. Am J Clin Nutr, 1995. **62**(1): p. 1-9.
134. Pertsov, S.S., et al., *[Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat brain in acute emotional stress: effect of interleukin-1beta]*. Biull Eksp Biol Med, 1995. **120**(9): p. 244-7.
135. Sosnovskii, A.S. and A.V. Kozlov, *[Increased lipid peroxidation in the rat hypothalamus after short-term emotional stress]*. Biull Eksp Biol Med, 1992. **113**(5): p. 486-8.
136. Sivonova, M., et al., *Oxidative stress in university students during examinations*. Stress, 2004. **7**(3): p. 183-8.
137. Halliwell, B., *Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?* J Neurochem, 2006. **97**(6): p. 1634-58.
138. Halliwell, B., *Free radicals and antioxidants - quo vadis?* Trends Pharmacol Sci, 2011. **32**(3): p. 125-30.
139. Bauer, G., *Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis*. Anticancer Res, 2000. **20**(6B): p. 4115-39.
140. Zucker, B., J. Hanusch, and G. Bauer, *Glutathione depletion in fibroblasts is the basis for apoptosis-induction by endogenous reactive oxygen species*. Cell Death Differ, 1997. **4**(5): p. 388-95.

141. Kishida, K.T. and E. Klann, *Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory*. Antioxid Redox Signal, 2007. **9**(2): p. 233-44.
142. Yao, J.K. and M.S. Keshavan, *Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view*. Antioxid Redox Signal, 2011. **15**(7): p. 2011-35.
143. Malstrom, B.A., L.Reinhammer, B. , *The enzymes*. Vol. XIIB. 1975, New York: Academic Press,. 533.
144. Sandstrom, J., et al., *10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain*. J Biol Chem, 1994. **269**(29): p. 19163-6.
145. Marklund, S., *Distribution of CuZn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids*. Acta Physiol Scand Suppl, 1980. **492**: p. 19-23.
146. Sun, E., et al., *The mechanism for the effect of selenium supplementation on immunity*. Biol Trace Elem Res, 1995. **48**(3): p. 231-8.
147. McCord, J.M. and I. Fridovich, *Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein)*. J Biol Chem, 1969. **244**(22): p. 6049-55.
148. Barra, D., et al., *The complete amino acid sequence of human Cu/Zn superoxide dismutase*. FEBS Lett, 1980. **120**(1): p. 53-6.
149. Sinet, P.M., et al., *[Trisomy 21 and superoxide dismutase-1 (IPO-A). Tentative localization of sub-band 21Q22.1]*. Exp Cell Res, 1976. **97**: p. 47-55.
150. Lund-Olesen, K., *Etiology of multiple sclerosis: role of superoxide dismutase*. Med Hypotheses, 2000. **54**(2): p. 321-2.
151. Namaki S., M.M., Mirshafiey A., *superoxide dismutase: A light horizon in treatment of multiple sclerosis*. Journal of Chinese Clinical Medicine 2009. **4**(10).
152. Zagorski, T., et al., *[Superoxide dismutase (SOD-1) activity in erythrocytes of patients with multiple sclerosis]*. Neurol Neurochir Pol, 1991. **25**(6): p. 725-30.
153. Weiner, H.L. and D. Frenkel, *Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(5): p. 404-16.
154. Krapfenbauer, K., et al., *Aberrant expression of peroxiredoxin subtypes in neurodegenerative disorders*. Brain Res, 2003. **967**(1-2): p. 152-60.
155. Perez-De La Cruz, V. and A. Santamaria, *Integrative hypothesis for Huntington's disease: a brief review of experimental evidence*. Physiol Res, 2007. **56**(5): p. 513-26.
156. Sorolla, M.A., et al., *Protein oxidation in Huntington disease affects energy production and vitamin B6 metabolism*. Free Radic Biol Med, 2010. **49**(4): p. 612-21.
157. Tsang, A.H. and K.K. Chung, *Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease*. Biochim Biophys Acta, 2009. **1792**(7): p. 643-50.
158. Basso, M., et al., *Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease*. Proteomics, 2004. **4**(12): p. 3943-52.
159. Werner, C.J., et al., *Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease*. Proteome Sci, 2008. **6**: p. 8.
160. Gardiner, J., et al., *Neurotrophic support and oxidative stress: converging effects in the normal and diseased nervous system*. Neuroscientist, 2009. **15**(1): p. 47-61.
161. Li, P.F., *[Oxidative modification of cupro-zinc superoxide dismutase by reactive oxygen species]*. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 1995. **26**(1): p. 50-2.
162. Elchuri, S., et al., *CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life*. Oncogene, 2005. **24**(3): p. 367-80.
163. Opii, W.O., et al., *Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a*

- program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 2008. **29**(1): p. 51-70.
164. Deng, H.X., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase.* Science, 1993. **261**(5124): p. 1047-51.
 165. Perry, J.J., D.S. Shin, and J.A. Tainer, *Amyotrophic lateral sclerosis.* Adv Exp Med Biol, 2010. **685**: p. 9-20.
 166. Bergemalm, D., et al., *Superoxide dismutase-1 and other proteins in inclusions from transgenic amyotrophic lateral sclerosis model mice.* J Neurochem, 2010. **114**(2): p. 408-18.
 167. Porstmann, T., et al., *Immunochemical quantification of Cu/Zn superoxide dismutase in prenatal diagnosis of Down's syndrome.* Hum Genet, 1990. **85**(3): p. 362-6.
 168. Porstmann, T., et al., *Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes--an efficient confirmatory test for Down's syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations.* Prenat Diagn, 1991. **11**(5): p. 295-303.
 169. Abdalla, D.S., et al., *Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients.* Clin Chem, 1986. **32**(5): p. 805-7.
 170. Mukherjee, S., Sahebarao, P. Mahadik, Russel S, Elisabeth E.C., Hermant K., *Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis.* Schizophrenis Research, 1996. **19**(1): p. 19-26.
 171. Reddy, R., et al., *Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients.* Biol Psychiatry, 1991. **30**(4): p. 409-12.
 172. Zhang, X.Y., et al., *Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics.* Schizophr Res, 2006. **81**(2-3): p. 291-300.
 173. Raffa, M., et al., *Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients.* BMC Psychiatry, 2011. **11**: p. 124.
 174. Epp, O., R. Ladenstein, and A. Wendel, *The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution.* Eur J Biochem, 1983. **133**(1): p. 51-69.
 175. Forstrom, J.W., J.J. Zakowski, and A.L. Tappel, *Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine.* Biochemistry, 1978. **17**(13): p. 2639-44.
 176. Ursini, F., M. Maiorino, and C. Gregolin, *The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase.* Biochim Biophys Acta, 1985. **839**(1): p. 62-70.
 177. Barrett, J.C., et al., *Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes.* Nat Genet, 2009. **41**(6): p. 703-7.
 178. Muller, F.L., et al., *Trends in oxidative aging theories.* Free Radic Biol Med, 2007. **43**(4): p. 477-503.
 179. Ho, Y.S., et al., *Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia.* J Biol Chem, 1997. **272**(26): p. 16644-51.
 180. Yorbik, O., et al., *Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2002. **67**(5): p. 341-3.
 181. Pasca, S.P., et al., *Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders.* J Cell Mol Med, 2010. **14**(3): p. 600-7.
 182. Yao, J.K., S. Leonard, and R. Reddy, *Altered glutathione redox state in schizophrenia.* Dis Markers, 2006. **22**(1-2): p. 83-93.

183. Gawryluk, J.W., et al., *Prefrontal cortex glutathione S-transferase levels in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(8): p. 1069-74.
184. Bresciani, G., et al., *The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors*. Free Radic Res, 2013. **47**(10): p. 781-92.
185. Choi, J.Y., et al., *Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort*. Carcinogenesis, 2008. **29**(5): p. 964-70.
186. Valenti, L., et al., *The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis*. J Med Genet, 2004. **41**(12): p. 946-50.
187. Zhang XY, C.d.C., Xiu MH, Tan Y, Luo X, Zuo L, Kosten TA, Kosten TR, *Cognitive function, plasma MnSOD activity, and Mn SOD Ala-9Val polymorphisms in patients with schizophrenia and normal controls*. Schizophr Bull, 2014. **40**(3): p. 592-601.
188. Men, T., et al., *The rs1050450 C > T polymorphism of GPX1 is associated with the risk of bladder but not prostate cancer: evidence from a meta-analysis*. Tumour Biol, 2014. **35**(1): p. 269-75.
189. Soerensen, M., Christensen, K, Stevnsner, T., Christiansen, L., *The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old*. Mech Ageing Dev, 2009. **130**(5): p. 308-314.
190. Krishnan, E., *Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(7): p. 1229-38.
191. Lakshmi, S.V., et al., *Oxidative stress in cardiovascular disease*. Indian J Biochem Biophys, 2009. **46**(6): p. 421-40.
192. Tousoulis, D., M. Charakida, and C. Stefanadis, *Endothelial function and inflammation in coronary artery disease*. Postgrad Med J, 2008. **84**(993): p. 368-71.
193. Uno, K. and S.J. Nicholls, *Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis*. Biomark Med, 2010. **4**(3): p. 361-73.
194. Cottone, S., et al., *Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure*. J Nephrol, 2008. **21**(2): p. 175-9.
195. Jelic, S. and T.H. Le Jemtel, *Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea*. Trends Cardiovasc Med, 2008. **18**(7): p. 253-60.
196. Reuter, S., et al., *Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?* Free Radic Biol Med, 2010. **49**(11): p. 1603-16.
197. Stamp, L.K., et al., *Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51**(10): p. 1796-803.
198. Ferder, L., F. Inserra, and M. Martinez-Maldonado, *Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress*. Curr Hypertens Rep, 2006. **8**(3): p. 191-8.
199. Guerrero-Romero, F. and M. Rodriguez-Moran, *Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome*. Diabetes Metab Res Rev, 2006. **22**(6): p. 471-6.
200. Halliwell, B. and C.Y. Lee, *Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely considered issues*. Antioxid Redox Signal, 2010. **13**(2): p. 145-56.
201. Ng, F., et al., *Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications*. Int J Neuropsychopharmacol, 2008. **11**(6): p. 851-76.
202. Scapagnini, G., et al., *Antioxidants as antidepressants: fact or fiction?* CNS Drugs, 2012. **26**(6): p. 477-90.

203. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol, 2007. **39**(1): p. 44-84.
204. Siwek, M., et al., *Oxidative stress markers in affective disorders*. Pharmacol Rep, 2013. **65**(6): p. 1558-71.
205. Galecki, P., et al., *Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment*. Pharmacol Rep, 2009. **61**(3): p. 436-47.
206. Sarandol, A., et al., *Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems*. Hum Psychopharmacol, 2007. **22**(2): p. 67-73.
207. Russo, A.J., *Increased Serum Cu/Zn SOD in Individuals with Clinical Depression Normalizes After Zinc and Anti-oxidant Therapy*. Nutr Metab Insights, 2010. **3**: p. 37-42.
208. Kuloglu, M., et al., *Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder*. Cell Biochem Funct, 2002. **20**(2): p. 171-5.
209. Ranjekar, P.K., et al., *Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients*. Psychiatry Res, 2003. **121**(2): p. 109-22.
210. WMA, *WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in 64th WMA General Assembly. 2013: Fortaleza, Brasil.
211. Kellner, R., *The development of sensitive rating scales for research in therapeutics*, in *Research designs and methods in Psychiatry*. Vol. 9. 1992, Amsterdam, The Netherlands.
212. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
213. Williams, J.B., *A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(8): p. 742-7.
214. Bech, P., *Measurement issues*, in *Textbook of biological psychiatry. Part 1: Basic principles*. 2002, New York: Wiley.
215. Bech, P., et al., *Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **163**(1): p. 20-5.
216. Hamilton, M., *Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D)*, in *Handbook of psychiatric measures*. 2000, Washington DC: APA.
217. Darren, G.M., Paul, *SPSS for Windows Step by Step*. 2006: p. 231.
218. Rush, A.J., et al., *The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(5): p. 573-83.
219. Bagby, R.M., et al., *The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?* Am J Psychiatry, 2004. **161**(12): p. 2163-77.
220. Moberg, P.J., et al., *Comparison of the standard and structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale in depressed geriatric inpatients*. Am J Geriatr Psychiatry, 2001. **9**(1): p. 35-40.
221. Muller, M.J. and A. Dragicevic, *Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) in psychiatric novices*. J Affect Disord, 2003. **77**(1): p. 65-9.
222. Kobak, K.A., J.D. Lipsitz, and A. Feiger, *Development of a standardized training program for the Hamilton Depression Scale using internet-based technologies: results from a pilot study*. J Psychiatr Res, 2003. **37**(6): p. 509-15.

223. Davidson, J., et al., *The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity*. Acta Psychiatr Scand, 1986. **73**(5): p. 544-8.
224. Takahashi, N., et al., *The inter-rater reliability of the Japanese version of the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) using a structured interview guide for MADRS (SIGMA)*. Hum Psychopharmacol, 2004. **19**(3): p. 187-92.
225. Frank, E., et al., *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(9): p. 851-5.
226. Demyttenaere, K. and J. De Fruyt, *Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales*. Psychother Psychosom, 2003. **72**(2): p. 61-70.
227. Kurlowicz, L.H. and J.E. Streim, *Measuring depression in hospitalized, medically ill, older adults*. Arch Psychiatr Nurs, 1998. **12**(4): p. 209-18.
228. Vazquez, C., Sanz J., *Fiabilidad y validez factorial de la version espanola del inventario de depresion de Beck*, in Congreso de Evaluacion Psicologica. 1991: Barcelona.
229. Cusin, C., Yang H., Yeung A., Fava M., *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Current Clinical Psychiatry. 2009: Humana Press, a part of Springer Science+Business Media.
230. Montgomery, S.A. and M. Asberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry, 1979. **134**: p. 382-9.
231. Fleck, M.P., et al., *[Application of a structured interview guide adapted to 4 depression scales]*. Encephale, 1994. **20**(5): p. 479-86.
232. Lobo, A., et al., *[Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]*. Med Clin (Barc), 2002. **118**(13): p. 493-9.
233. Williams, J., *Structured Interview Guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIG-MA)*. Biometrics Research Department, 1996.
234. Fava, M., *Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 305-7.
235. Galinowski, A. and P. Leher, *Structural validity of MADRS during antidepressant treatment*. Int Clin Psychopharmacol, 1995. **10**(3): p. 157-61.
236. Maier, W. and M. Philipp, *Comparative analysis of observer depression scales*. Acta Psychiatr Scand, 1985. **72**(3): p. 239-45.
237. McDowell, I., *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*. 3 ed. 2006, New York: Oxford University Press.
238. Muller-Thomsen, T., et al., *Detecting depression in Alzheimer's disease: evaluation of four different scales*. Arch Clin Neuropsychol, 2005. **20**(2): p. 271-6.
239. Schmidtke, A., et al., *[Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)]*. Schweiz Arch Neurol Psychiatr, 1988. **139**(2): p. 51-65.
240. Iannuzzo, R.W., Jaeger J., Goldberg, J.F., Kafantaris V., Sublette, M.E., *Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale*. Psychiatry Res., 2006. **145**(1): p. 21-37.
241. Blacker, D., Endicott, J., , *Psychometric properties: Concepts of reliability and validity*. Handbook of psychiatric measures. 2000, Washington, DC: APA.
242. Muller, M.J., et al., *Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS)*. J Affect Disord, 2003. **77**(3): p. 255-60.
243. Sclavum, C.C.I.P., *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 5 ed. 2005, Hofgrefe, Göttingen.
244. Guy, W., *Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology*. Revised., ed. N.I.o.M. Health. 1976, Bethesda MD.

245. Berk, M., et al., *The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use*. J Eval Clin Pract, 2008. **14**(6): p. 979-83.
246. Kadouri, A., E. Corruble, and B. Falissard, *The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression*. BMC Psychiatry, 2007. **7**: p. 7.
247. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
248. Sundberg, N.D., *Review of the Beck Depression Inventory*, in *Mental Measurements Yearbook*, J.J.K.J.C. Conoley, Editor. 1987, University of Nebraska Press: Lincoln, NE. p. 79-81.
249. Beck, A., Steer RA, Carbin M, *Psychometric properties of the Beck depression Inventory: 25 Years of Evaluation*. Clin Psychol Rev, 1988(8): p. 77-100.
250. Richter, P., et al., *On the validity of the Beck Depression Inventory. A review*. Psychopathology, 1998. **31**(3): p. 160-8.
251. Beck, A.T., et al., *Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients*. J Pers Assess, 1996. **67**(3): p. 588-97.
252. Lukesch, H., *Testkriterien des Depressionsinventars von A.T. Beck*, in *Erziehungswissenschaft der Universität Konstanz*. 1974, Konstanz.
253. Rybka, J., et al., *Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression*. Free Radic Biol Med, 2013. **63**: p. 187-94.
254. Biggs, J.T., L.T. Wylie, and V.E. Ziegler, *Validity of the Zung Self-rating Depression Scale*. Br J Psychiatry, 1978. **132**: p. 381-5.
255. Bernstein, D., Fink, LA, *CTQ: Childhood Trauma Questionnaire. A retrospective self-report*. 1998, The Psychological Corporation: San Antonio.
256. Rodewald, F., *Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire: Testbeschreibung und Auswertung*, M.H. Hannover, Editor. 2005.
257. Klinitzke, G., et al., *[The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2012. **62**(2): p. 47-51.
258. Lingjaerde, O., et al., *The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1987. **334**: p. 1-100.
259. Paglia, D.E. and W.N. Valentine, *Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase*. J Lab Clin Med, 1967. **70**(1): p. 158-69.
260. Ozcan, M.E., et al., *Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders*. Int Clin Psychopharmacol, 2004. **19**(2): p. 89-95.
261. Kodydkova, J., et al., *Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women*. Clin Biochem, 2009. **42**(13-14): p. 1368-74.
262. Stefanescu, C. and A. Ciobica, *The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression*. J Affect Disord, 2012. **143**(1-3): p. 34-8.
263. Srivastava, N., et al., *A study on nitric oxide, beta-adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorphonuclear leukocytes from the patients of depression*. J Affect Disord, 2002. **72**(1): p. 45-52.
264. Lopresti, A.L., et al., *A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014. **48**: p. 102-11.
265. Stocks, J., et al., *The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease*. Br J Haematol, 1972. **23**(6): p. 713-24.

266. Katalinic, V., et al., *Gender differences in antioxidant capacity of rat tissues determined by 2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate; ABTS) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays*. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2005. **140**(1): p. 47-52.
267. Berk, M., K.T. Hallam, and P.D. McGorry, *The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective*. J Affect Disord, 2007. **100**(1-3): p. 279-81.
268. Maes, M., et al., *Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease*. J Affect Disord, 2010. **125**(1-3): p. 287-94.
269. Andreazza, A.C., et al., *3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder*. J Psychiatry Neurosci, 2009. **34**(4): p. 263-71.
270. Kauer-Sant'Anna, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2009. **12**(4): p. 447-58.
271. Winterbourn, C.C., et al., *The estimation of red cell superoxide dismutase activity*. J Lab Clin Med, 1975. **85**(2): p. 337-41.
272. Akashi, M., et al., *Irradiation induces WAF1 expression through a p53-independent pathway in KG-1 cells*. J Biol Chem, 1995. **270**(32): p. 19181-7.
273. Eastgate, J., et al., *A role for manganese superoxide dismutase in radioprotection of hematopoietic stem cells by interleukin-1*. Blood, 1993. **81**(3): p. 639-46.
274. Dougall, W.C. and H.S. Nick, *Manganese superoxide dismutase: a hepatic acute phase protein regulated by interleukin-6 and glucocorticoids*. Endocrinology, 1991. **129**(5): p. 2376-84.
275. Visner, G.A., et al., *Regulation of manganese superoxide dismutase by lipopolysaccharide, interleukin-1, and tumor necrosis factor. Role in the acute inflammatory response*. J Biol Chem, 1990. **265**(5): p. 2856-64.
276. Wong, G.H., Elwell, J.H., Oberley L.W., Goeddel D.V., *Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor*. Cell, 1988. **Sep 8**(58(5)): p. 923-31.
277. Wong, G.H. and D.V. Goeddel, *Induction of manganous superoxide dismutase by tumor necrosis factor: possible protective mechanism*. Science, 1988. **242**(4880): p. 941-4.
278. Ambade, A. and P. Mandrekar, *Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease*. Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 853175.
279. Helmreich, I., et al., *Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment*. J Affect Disord, 2015. **175**: p. 199-208.
280. Henkel, V., et al., *Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression*. J Affect Disord, 2009. **115**(3): p. 439-49.
281. Selek, S., et al., *The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode*. J Affect Disord, 2008. **107**(1-3): p. 89-94.
282. Kennedy, S.H., et al., *Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(1): p. 105-114.
283. Segman, R.H., et al., *Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy*. Psychopharmacology (Berl), 1995. **119**(4): p. 440-8.

284. Szegedi, A., et al., *Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(3): p. 344-53.
285. van Calker, D., et al., *Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy*. J Affect Disord, 2009. **114**(1-3): p. 243-53.
286. Aguglia, E., Petralia, A., *Is early improvement predictive of antidepressant response*. medicographia, 2010. **32**(2): p. 159-160.
287. Hayashi, M., et al., *Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome*. Brain Dev, 2005. **27**(1): p. 34-8.
288. Andreazza, A.C., et al., *Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients*. J Psychiatr Res, 2007. **41**(6): p. 523-9.
289. Savas, H.A., et al., *Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes*. World J Biol Psychiatry, 2006. **7**(1): p. 51-5.
290. Bastaki, M., et al., *Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans*. Pharmacogenet Genomics, 2006. **16**(4): p. 279-86.
291. Sutton, A., et al., *The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability*. Pharmacogenet Genomics, 2005. **15**(5): p. 311-9.
292. Johnson, L.A., et al., *The impact of GPX1 on the association of groundwater selenium and depression: a Project FRONTIER study*. BMC Psychiatry, 2013. **13**: p. 7.
293. Cox, D.G., R.M. Tamimi, and D.J. Hunter, *Gene x Gene interaction between MnSOD and GPX-1 and breast cancer risk: a nested case-control study*. BMC Cancer, 2006. **6**: p. 217.
294. Warden, D., et al., *Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(8): p. 1189-97.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zentrale Therapieempfehlung der S3 NV Leitlinie.....	11
Tabelle 2: Übersicht über die anamnestischen Daten des Gesamtkollektivs.....	55
Tabelle 3: Übersicht der anamnestischen Daten der Patientengruppe (Erklärung der DSM-IV Diagnosen: F31.X=Bipolare Störung, F32.X=Depressive Episode, F33.X=rezidivierende depressive Störung).....	56
Tabelle 4: Übersicht der Mediane SOD und GPx zu dem ersten und vierten Termin der Patienten, sowie der gemittelten Werte der Kontrollen	57
Tabelle 5: Übersicht und Ergebnisse der Vergleiche der SOD (in U/ml) sowie der GPx (in nmol/min/ml) Werte und des Geschlechts	60
Tabelle 6: SOD (in U/ml) zu den 3 Messzeitpunkten	61
Tabelle 7: Post hoc Tests der SOD (in U/ml) für die 3 Messzeitpunkte	61
Tabelle 8: GPx (in nmol/min/ml) bei 3 Messzeitpunkten	63
Tabelle 9: Gesamtpunktwerte der psychometrischen Tests (HAM-D, BDI, CGI und MADRS) zu den 4 Terminen	64
Tabelle 10: Post hoc Test des HAM-D	65
Tabelle 11: Post hoc Tests des BDI Scores	66
Tabelle 12: Post hoc Tests des CGI Scores	66
Tabelle 13: Post hoc Tests des MADRS	66
Tabelle 14: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den einzelnen Terminen, aufgeteilt nach Early- Improver und Non-Early-Improver (HAM-D).....	67
Tabelle 15: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den einzelnen Terminen nach Early- Improver und nach Non-Early-Improver (HAM-D).....	67
Tabelle 16: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den einzelnen Terminen nach Early-Improver und Non-Early-Improver (BDI)	69
Tabelle 17: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den einzelnen Terminen nach Early- und Non-Early-Improver (BDI)	70
Tabelle 18: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach HAM-D) aufgeteilt.....	71
Tabelle 19: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Responder und Non-Responder (nach HAM-D) aufgeteilt.....	72
Tabelle 20: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach BDI) aufgeteilt.....	74
Tabelle 21: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Respondern und Non-Respondern (nach BDI) aufgeteilt	75
Tabelle 22: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach Remittern und Non-Remittern (nach HAM-D) aufgeteilt	76
Tabelle 23: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den Messzeitpunkten nach Remitter und Non-Remitter (nach HAM-D) aufgeteilt.....	77
Tabelle 24: Übersicht Schweregrad der Depression nach HAM-D gegenüber SOD (in U/ml)	78
Tabelle 25: Übersicht der Verteilung der Schweregrade einer Depression nach HAM-D gegenüber GPx (in nmol/min/ml)	80

Tabelle 26: Übersicht Schweregrad der Depression nach BDI gegenüber SOD (in U/ml).....	81
Tabelle 27: Übersicht Schweregrad der Depression nach BDI gegenüber GPx (in nmol/min/ml).....	82
Tabelle 28: Korrelation zwischen SOD Werten (in U/ml) und HAM-D Scores zu den 3 Zeitpunkten.....	83
Tabelle 29: Korrelation zwischen GPx (in nmol/min/ml) und HAM-D Scores zu den 3 Zeitpunkten	84
Tabelle 30: Korrelationen zwischen SOD Aktivitäten (in U/ml) und BDI Scores zu den 3 Zeitpunkten.....	85
Tabelle 31: Korrelationen zwischen GPx (in nmol/min/ml) und BDI Scores zu den 3 Zeitpunkten	86
Tabelle 32: Korrelationen zwischen BDI und Hamiltonscores zu den unterschiedlichen Terminen	87
Tabelle 33: Übersicht über die Veränderung der Scores psychometrischer Tests.....	88
Tabelle 34: Korrelationen zwischen der Differenz der HAM-D Skala und den GPx sowie SOD Messungen. (Erster und dritter Termin)	89
Tabelle 35: Übersicht über die Veränderung der psychometrischen Skalen (Zeitpunkte 3 und 4)	90
Tabelle 36: Korrelationen zwischen der Differenz der psychometrischen Skalen und den GPx sowie SOD Messungen (dritter und vierter Termin)	90
Tabelle 37: Übersicht der SOD Werte (in U/ml) zu den unterschiedlichen Terminen, nach Diagnose aufgeteilt	92
Tabelle 38: Übersicht der GPx Werte (in nmol/min/ml) zu den unterschiedlichen Terminen, nach Diagnose aufgeteilt	93
Tabelle 39: Übersicht SOD (in U/ml) Messungen zu den 3 Zeitpunkten vs. SOD2 Genotyp	94
Tabelle 40: Übersicht GPx (in nmol/min/ml) Messungen zu den 3 Zeitpunkten vs. GPx 1 Genotyp	94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über die Drop-Outs.....	54
Abbildung 2: Vergleich der Mittelwerte von SOD Aktivitäten zwischen Patienten und Kontrollen	58
Abbildung 3: Vergleich der Mittelwerte von GPx Aktivitäten zwischen Patienten und Kontrollen	59
Abbildung 4: Vergleich der mittleren SOD Enzymaktivitäten von Frauen und Männern des Patientenkollektivs	60
Abbildung 5: SOD Aktivitäten des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf	62
Abbildung 7: GPx Aktivitäten des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf	63
Abbildung 8: Veränderung der Gesamtpunktwerte psychometrischer Tests des Patientenkollektivs im Untersuchungsverlauf	65
Abbildung 9: Vergleich der SOD Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)	68
Abbildung 10: Vergleich der GPx Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)	68
Abbildung 11: Vergleich der SOD Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (BDI)	69
Abbildung 12: Vergleich der GPx Aktivitäten von Early- und Non-Early-Improvern zu den Messzeitpunkten (BDI)	70
Abbildung 13: Vergleich der SOD Aktivitäten von Responder und Non-Responder zu den Messzeitpunkten (Hamilton)	72
Abbildung 14: Vergleich der GPx Aktivitäten von Respondern und Non-Respondern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)	73
Abbildung 15: Vergleich der SOD Aktivitäten von Respondern und Non-Respondern zu den Messzeitpunkten (BDI)	74
Abbildung 16: Vergleich der SOD Aktivitäten von Remittern und Non-Remittern zu den Messzeitpunkten (HAM-D)	76
Abbildung 17: Vergleich der GPx Aktivitäten von Remittern und Non-Remittern zu den Messzeitpunkten (nach HAM-D)	77
Abbildung 18: Verteilung der Schweregrade nach HAM-D gegenüber der SOD Enzymaktivität (in U/ml)	79
Abbildung 19: Übersicht der Verteilung der Schweregrade einer Depression nach HAM-D gegenüber GPx (in nmol/min/ml)	80
Abbildung 20: Übersicht der Schweregrade einer Depression nach BDI gegenüber SOD (in U/ml)	81
Abbildung 21: Übersicht der Schweregrade einer Depression nach BDI gegenüber GPx (in nmol/min/ml)	82
Abbildung 22: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen SOD Aktivitäten und HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten	83
Abbildung 23: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitäten und HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten	84
Abbildung 24: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen SOD Aktivitäten und BDI Scores zu den Messzeitpunkten	85
Abbildung 25: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitäten und BDI Scores zu den Messzeitpunkten	86

Abbildung 26: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen HAM-D und BDI Scores zu den Messzeitpunkten	87
Abbildung 27: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen GPx Aktivitätsänderungen und Veränderungen in den HAM-D Scores zu den Messzeitpunkten	89
Abbildung 28: Korrelationen zwischen GPx Aktivitäten und den Veränderungen der HAM-D und MADRS Gesamtscores	91

Eidesstattliche Versicherung

Vigilius Berthold

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Depression und oxidativer Stress

Veränderungen erythrozytärer zytosolischer Kupfer-Zink-Superoxiddismutasen und Glutathionperoxidase-1-Aktivitäten im Zusammenhang mit der Psychopathologie und dem Therapieverlauf bei Patienten während einer depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren affektiven Störung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.02.2018

Vigilius Berthold